DIE MELANOSIS CIRCUMSCRIPTA PRAECANCEROSA

— Eine klinische Studie unter besonderer Berücksichtigung der Prognose —

Burkhard Bietau

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546017_0046

DISSERTATIONS – und FOTODRUCK FRANK oHG
8000 München 2 · Gabelsbergerstr. 15 · Tel.: 2 80 90 90

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. O. Braun-Falco

Die Melanosis circumscripta praecancerosa

- Eine klinische Studie unter besonderer Berücksichtigung der Prognose -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Burkhard Bietau

aus

München

1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.O.Braun-Falco
Mitberichterstatter:
Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.72

DIE MELANOSIS CIRCUMSCRIPTA PRAECANCEROSA

- Eine klinische Studie unter besonderer

Berücksichtigung der Prognose -

Inhalt

I. Einleitung
II. Begriffsbestimmung der Praecancerosen
III. Die Nosologie der Melanosis circumscripta praecancerosa
IV. Klinische Symptomatik und Verlauf
V. Histologie
5.1. Lichtmikroskopie
5.2. Elektronenmikroskopie
VI. Melanosis circumscripta praecancerosa - Fälle der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (1955 - 1970)
6.1. Häufigkeit
6.2. Altersaufbau und Geschlechtsverteilung
6.3. Subjektive Symptome
6.4. Lokalisation mit Verteilung auf die Geschlechter
6.5. Bestandsdauer und Ausdehnung
6.6. Therapie der Melanocic circumscripta praecancerosa
6.7. Ergebnisse der Nachuntersuchungen
VII. Klinik der Melanosis circumscripta praecancerosa in der Literatur
7.1. Häufigkeit
7.2. Altersaufbau und Geschlechtsverteilung
7.3. Subjektive Symptome
7.4. Lokalisation mit Verteilung auf die Geschlechter
7.5. Ausdehnung und Bestandsdauer
7.6. Klinische Untersuchungsmethoden
7.7. Differentialdiagnose
7.8. Selbstheilung der Melanosis circumscripta praecancerosa
VIII. Behandlung der Melanosis circumscripta praecancerosa
8.1. Probeexcision
8.2. Notwendigkeit der Therapie
8.3. Chemische Methoden
8.4. Vereisung
8.5. Radiologische Behandlung

8.6. Chirurgische Behandlung
8.6.1. Elektrokoagulation
8.6.2. Abfräsen
8.6.3. Excision
IX. Malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa (65 Fälle der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München in der Zeit von 1963 - 1969)
9.1. Häufigkeit
9.2. Altersaufbau und Geschlechtsverteilung
9.3. Lokalisation und Verteilung auf die Geschlechter
9.4. Ausdehnung und Bestandsdauer
9.5. Subjektive Symptome
9.6. Therapie
9.7. Ergebnisse der Nachuntersuchungen
X. Malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa in der Literatur
10.1. Häufigkeit malignes Melanom auf Melanosis circumscripta praecancerosa
10.2. Latenzzeit Melanosis circumscripta praecancerosa - Malignes Melanom
10.3. Symptome der Malignisierung
10.4. Klinik des malignen Melanoms auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa
10.5. Altersaufbau, Geschlechtsverteilung, Lokalisation
10.6. Melanom-Therapie
10.6.1. Probeexcision
10.6.2. Strahlentherapie
10.6.3. Chirurgische Behandlung
10.6.3.1. Excision
10.6.3.2. Elektrochirurgie
10.6.4. Chemotherapeutische Verfahren
XI. Prognose der Melanosis circumscripta praecancerosa
XII. Prognose zum Malignen Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa
XIII. Zusammenfassung
XIV. Literaturverzeichnis
Lebenslauf

I. Einleitung

HERRMANNS (1963) stellt die in der internationalen Literatur für die Melanosis circumscripta praecancerosa (M.c.p.) gebräuchlichen Synonyme wie folgt zusammen: Melanomalignoma superficiale, Melanosis circumscripta praeblastomatosa, circumscribed precancerous melanosis, infective melanotic freckles (HUTCHINSON), senile freckles, mélanose circonscrite précancéreuse (DUBREUILH), lentigo malin des vieillards, melanotische Praekanzerose.

Unter den bösartigen Hauttumoren stellt das maligne Melanom einen der bösartigsten dar. Nach einer Statistik von JUNG u. Mitarb. (59) hat das maligne Melanom einen prozentualen Anteil von 5,8 % an den bösartigen Hauttumoren.

Wenn KALKOFF u. LUTZ sagen: Die unbehandelte M.c.p. entwickelt sich auf alle Fälle zu einem malignen Melanom, so wird die Bedeutung der M.c.p. im Zusammenhang mit dem malignen Melanom klar.

Es war der englische Chirurg HUTCHINSON, der im Jahre 1890 diese Krankheit unter der Bezeichnung "senile freckles" beschrieb; auf Grund späterer Beobachtungen wählte er einen weitergehenden Terminus "melanotic infective freckle", nachdem ihm die fast regelmäßige Tendenz zur flächenhaften Vergrößerung aufgefallen war (56). Seine Diagnosestellung fußte auf rein klinischer Betrachtung. DUBREUILH griff die Beschreibungen HUTCHINSON's auf - er wählte die Übersetzung "lentigo malin des vieillards" - und gab anhand von 5 eigenen Beobachtungen und 30 Fällen aus der Literatur eine umfassende Beschreibung dieser Krankheit (1912).

Die Bedeutung seiner Arbeit lag aber in der erstmaligen Erkenntnis, daß es sich um eine Erkrankung mit maligner Potenz handelt. Da ihm im Laufe seiner Beobachtungen aufgefallen war, daß nicht nur ältere Menschen von dieser Krankheit befallen waren und daß sie nicht in jedem Falle bösartig verlief, wählte er die Bezeichnung "mélanose circonscrite précancéreuse (m.c.p.) (24).

Gegenstand dieser Arbeit ist der Versuch, zur Prognose der M.c.p. anhand des Krankengutes der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München von 1955 - 1970 Stellung zu nehmen.

Weiterhin soll der Versuch gemacht werden, die Prognose des malignen Melanoms auf dem Boden einer M.c.p. unter Auswertung des Krankengutes der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München von 1963 bis 1969 abzugrenzen. Hier handelt es sich um die Auswertung der Krankenblätter der "Arbeitsgemeinschaft malignes Melanom" der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der Klinik München.

II. Begriffsbestimmung der Praecancerosen

Am Anfang seiner Arbeit "De la mélanose circonscrite précancéreuse" schreibt DUBREUILH (1912): "Die malignen Tumoren epithelialen Ursprungs kommen häufig von Läsionen benignen Anscheins, die man vorkrebsige Läsionen oder kurz "Praecancerosen" nennen kann. Diese Läsionen können ewig stationär bleiben, sie können sogar spontan heilen, aber wenn sie vorhanden sind, sind sie verdächtig, Grundlage für einen malignen Tumor zu bilden. Es handelt sich dabei nicht um eine maligne Umwandlung, wie man gewöhnlich zu sagen pflegt, sondern ganz einfach um eine Verschlimmerung oder Beschleunigung des Prozesses, denn man findet in diesen Praecancerosen die wesentlichen Charakteristiken des malignen Tumors."

Diese Beobachtungen liegen offensichtlich der Definition heutiger Autoren zugrunde, wenn gesagt wird, der Begriff "Praecancerose" stammt aus der Dermatologie und stützt sich auf die klinische Betrachtung, die zeigt, daß gewisse Hautaffektionen mit einer bestimmten Regelmäßigkeit in bösartige Geschwülste übergehen (62, 113, 114). Diese Affektionen können durch äußerliche oder innerliche Einwirkungen auf die Haut zustande kommen (44).

GOTTRON stellt fest, daß diese exogenen oder endogenen Schädigungen nicht durch einmalige oder mehrmalige massive Dosen mit dem Endergebnis:"Krebs"zur Auswirkung gelangen, sondern vorwiegend durch viele, über lange Zeit wirksam werdende kleinste Dosen. Dem entspricht die Meinung DELBANCO's, wenn er sagt: "Zu all diesen Praecancerosen gehört noch der Reiz besonderer Art, der auslösend wirkt" (22).

Später versuchte man den Begriff der Praecancerose auch histopathologisch zu fassen, in der Annahme, daß der klinisch praecancerösen Veränderung auch ein pathologisch-anatomisch praecanceröser Zustand entsprechen müsse. Diese Annahme hat sich nicht erfüllt (7).

MIESCHER war es, der eine Einteilung der Praecancerosen versucht hat.
Er unterteilt sie in:

1. Praecancerosen im engeren Sinne
2. Praecancerosen im weiteren Sinne

Praecancerosen im engeren Sinne liegen vor, wenn die Grundaffektionen in ein proliferatives Stadium getreten ist. Zur 2. Gruppe zählt er Affektionen, die mögliche Ausgangsbedingungen für die Krebsbildung darstellen.

1. Praecancerosen im engeren Sinne
   1.1. Keratosen
   1.2. Morbus Bowen
   1.3. Extramamillärer Morbus Paget
   1.4. Melanosis circumscripta praecancerosa
   1.5. Cheilitis glandularis

2. Praecancerosen im weiteren Sinne
   Chronische Entzündungen bestimmter Natur:
   2.1. Lichen planus der Mundschleimhaut
   2.2. Lichen sclerosus et atrophicus unter dem Bilde der Kraurosis vulvae oder penis
   2.3. Epidermolysis bullosa dystrophica, bestimmte benigne Hauttumoren.

Wie man bereits aus der Aufstellung der Praecancerosen im engeren Sinne sieht, verbergen sich hier bereits Krankheitszustände, die vom Pathologen eindeutig als Carcinoma in situ angesprochen werden. Es ist also zu betonen, daß der Praecancerosebegriff in der Tat ein klinischer Begriff ist.

Eine praktisch-ärztliche Bedeutung liegt in der Tatsache, daß er pathologische Zustände anspricht, für die das Wort Krebsprophylaxe kein leeres Schlagwort, sondern strikte, klare Forderung ist (7).

III. Die Nosologie der Melanosis circumscripta praecancerosa

Um die wichtige Beobachtung festzuhalten, daß diese Affektion die Fähigkeit zur stetigen flächenhaften Vergrößerung besitzt,

ersetzte HUTCHINSON seine erste Bezeichnung "melanotic freckle" durch den neuen Terminus "melanotic infective freckle".

DUBREUILH erkannte später in seiner Arbeit (1912) - es handelte sich um die erste umfassende Schilderung des klinischen Erscheinungsbildes - die scharfe Begrenzung dieser Hautveränderung, ihre Fähigkeit zur malignen Umwandlung in ein malignes Melanom und die Tatsache, daß auch junge Individuen Träger dieser Affektion sein können. Er gab ihr daher die Bezeichnung "la mélanose circonscrite précancéreuse."

In den folgenden zwei Jahrzehnten scheint die M.c.p. literarisch wieder in Vergessenheit zu geraten, abgesehen von einigen Einzelberichten (KOB, LANE, LEDO, NANTA).

Erst MIESCHER greift sie unter Auswertung der inzwischen erfolgten Einzelberichte wieder in JADASSOHN's Handbuch (1933) auf, als er auf das "praecanceröse Stadium des Melanoms"eingeht.

Bis weit über den II. Weltkrieg hinaus gibt es praktisch in der europäischen und außereuropäischen Literatur keinen weiteren Hinweis auf die M.c.p..FRÜHWALD stellt fest, daß nach DUBREUILH's ausführlicher Arbeit (1912) bis Anfang der Fünfzigerjahre nur zwei weitere Bearbeitungen der M.c.p. stattgefunden haben, die oben erwähnte Arbeit von MIESCHER (1933) und eine weitere von KUMER und LANG (1935). So glaubt KEINING (1953), daß ein aus seiner Klinik von BRAUN-FALCO vorgestellter Fall, die erste in Deutschland gemachte Beobachtung sei (zitiert bei SCHREUS, 1965).

Noch 1954 schreibt MIESCHER: "Zweck dieser Mitteilung ist, die Aufmerksamkeit erneut auf die M.c.p. zu lenken. Es ist auffallend, daß die M.c.p. weder den Chirurgen, noch den Radiologen, noch den pathologischen Anatomen bekannt ist und gewissermaßen Eigengut der Dermatologen ist."

Zur gleichen Zeit erscheint im angloamerikanischen Schrifttum der Begriff "Melanoma in situ" (BECKER, LEVER). Hierunter versteht man ein Melanom, das sich durch Verdrängung und Ersatz des Oberflächenepithels ausbreitet, aber nicht bzw. noch nicht in das Stroma einwuchert (49). Damit wird aber eine mehr obligate Malignisierung gefordert. Diesem Postulat können SCHUERMANN und SCHREUS

nicht entsprechen und lehnen den Begriff "Melanoma in situ" ab, unter Hinweis auf die übermäßig radikalen therapeutischen Konsequenzen.

SCHUERMANN ersetzt (1955) das Adjektiv "praecancerös" durch das onkologisch richtigere "praeblastomatös" und befürwortet die Bezeichnung "Melanosis circumscripta praeblastomatosa".

GANS und STEIGLEDER (1957) wählen den Terminus "praemaligne Melanose". Die halten die M.c.p. für eine Sonderform des malignen Melanoms, eine Auffassung, der heute nicht mehr ganz zu folgen ist, nachdem man - auch klinisch - das sog. oberflächliche Melanom von der M.c.p. abgetrennt hat (CLARK).

SCHREUS schließlich empfiehlt die Benennung "Melanosis extensiva et proliferativa Hutchinson-Dubreuilh" mit der Begründung, man müsse von einer Nomenklatur Abstand nehmen, die mehr aussagt, als allgemein gesichert ist. Diese Benennung greift also auf die beiden ersten verdienten Autoren zurück, ist somit historisch begründet, wissenschaftlich korrekt, morphologisch verständlich und prognostisch unverfänglich. Bei SCHREUS fällt besonders seine günstige Prognose auf.

V. Klinische Symptomatik und Verlauf

Die erste umfassende klinische Beschreibung der M.c.p. stammt von DUBREUILH.

Morphologie:

MIESCHER fügt im JADASSOHN's "Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten" seine eigenen Beobachtungen hinzu. Bei der M.c.p. handelt es sich um einen braunen, sepinafarbenen bis schwarzbraunen Fleck, welcher langsam wächst.

Die Farbe des Flecks ist bei genauer Betrachtung nie homogen; vielmehr sind in ein helleres Feld unregelmäßig dunklere Partien eingesprengt (63). Gelegentlich finden sich innerhalb des Flecks regressive pigmentlose Stellen (DUBREUILH, JUSTITZ, HALTER, KALKOFF).

Die Form des Flecks ist rundlich oder oval oder ganz unregelmäßig policyklisch. Die Konturen sind manchmal scharf, meist verwaschen, nicht selten im Bereich desselben Flecks.

Die Oberfläche der Haut ist vollständig normal, eine Infiltration besteht nicht (70).

Das Wachstum der Flecken ist außerordentlich verschieden. Es kann über lange Jahre andauern (81), kann aber auch sehr schnell erfolgen (35), Perioden des Wachstums können mit solchen des Stillstands abwechseln.

Meist ist nur ein einziger Fleck vorhanden, gelegentlich bilden sich in seiner Umgebung neue, welche bei ihrer Ausbreitung konfluieren, so daß ganz unregelmäßige bis handtellergroße Herde entstehen können (BATTISTA).

Die größte Ausdehnung des Fleckens beim eigenen Krankengut betrug 55 x 55 mm.

Lokalisation:
Im Gesicht finden sich die Flecke weitaus am häufigsten. In der Regel ist der Fleck einseitig oder im Bereich der Mittellinie gelegen, nur ausnahmsweise doppelseitig (HUTCHINSON, JUSTITZ). Aber auch am Stamm, Extremitäten, Mundschleimhaut, Konjunktiven werden entsprechende Hauterscheinungen beobachtet (33, 63).

Alter:
Der Fleck kann in jedem Alter auftreten, bevorzugt ist jedoch das höhere Alter (20).

SCHUERMANN und auch KEINING u. BRAUN-FALCO haben im Bereich der Pigmentflecken zumindest bezirksweise eine gewisse Schuppung festgestellt. Letztere weisen auf die Möglichkeit der M.c.p.-Entstehung auf Narben hin (63).

Malignisierung:
Nach einer bestimmten Zeit - es kann sich um 4 Wochen (GARTMANN) oder 64 Jahre (SCHUERMANN) handeln - treten am Pigmentflecken auffällige Veränderungen auf. Man beobachtet rasches Wachstum (53, 50), Zunahme des Pigments (30, 31), d.h. der Fleck wird auffallend dunkler, und Infiltration (17, 30, 31, 103). In der folgenden Zeit tritt eine Verdickung und Höckerung der Oberfläche ein (31, 108); diese kann im Bereich des Pigmentfleckens oder an seinem Rand auftreten, Tumorbildung entsteht, manchmal warzig (67, 68, 74), gelegentlich multipel (108). In vielen Fällen tritt Juckreiz hinzu (30, 103).

All diese Beobachtungen zeigen die beginnende maligne Umwandlung der M.c.p. an.

FRIEDERICH und SCHNEIDER wollen als Beginn einer malignen Umwandlung Schuppung beobachtet haben, in einem Fall soll das Auftreten eines entzündlichen roten Randsaums allein der Beginn der malignen Umwandlung gewesen sein.

GERTLER betont, daß als Zeichen einer Malignisierung alle Symptome, d.h. rasches unregelmäßiges Wachstum mit Bildung zum Teil unpigmentierter "Knoten und Knollen", Auftreten von Juckreiz und Entzündung im Herd und dessen Umgebung, zusammengehören.

Die außergewöhnlichen Unterschiede in der Dynamik sind die Hauptwesenszüge dieser Krankheit (102).

V. Histologie

5.1. Lichtmikroskopie

Die klassische Beschreibung der pathologischen Anatomie der M.c.p. stützt sich vornehmlich auf zwei Autoren: DUBREUILH (1912) und MIESCHER (1932 und 1954/55). Ausführliche Arbeiten aus dieser Zeit stammen von KUMER und LANG (1935) und JUSTITZ (1935). Letzterer hat versucht, verschiedene histologische Stadien der Entwicklung von M.c.p. zum malignen Melanom abzugrenzen.

Neuere Arbeiten stammen von BATTISTA (1963), von VENKEI und SUGAR (1965), LEVER (1967), NÖDL (1968) und GARTMANN (1970).

Das pathologisch-anatomische Substrat ist durch eine entweder flächenhafte oder multizentrisch-nesterförmige zellige Proliferation von melanozytischen Zellen innerhalb der Epidermis und des Epithels der Hautanhangsgebilde charakterisiert, die in der Basalschicht beginnt und später auf die Stachelzellenschicht übergreift. Die Zellen sind rundlich (globoid), spindelig oder unregelmäßig, wobei verschiedene Zellformen im gleichen Krankheitsprozess nebeneinander vorkommen.

Ferner treten Zell- und Kernveränderungen auf, die beim Naevuszellnaevus vermißt werden (MISHIMA), Zellen mit großen, unregelmäßig deformierten Kernen, die den Klumpzellen des Morbus Bowen entsprechen, blasige Zellen, wie sie den Morbus Paget der Haut kennzeichnen (STEIGLEDER), Riesenzellen und bizarre helle Zellen.

Atypische Mitosen kommen vor, können aber auch fehlen. Segregierende Zellen oder Zellkomplexe dringen nicht nur in Richtung Hornschicht vor, die parakeratotisch verhornt sein und Pigment enthalten kann.

Wie beim Naevuszellnaevus kommt es zu den Erscheinungen der junktionalen Aktivität an der Epidermis-Cutis-Grenze ("Grenzflächenaktivität"), die aber im Gegensatz zum Naevuszellnaevus meist einen regellosen, "verwilderten" Eindruck machen.

Mit der Segregation von Zellkomplexen in den Papillarkörper und die Cutis, wo schon frühzeitig ein dichtes, meist bandartig und parallel zur Epidermis verlaufendes Rundzelleninfiltrat erkennbar wird, ist die Umwandlung in ein malignes Melanom vollzogen.

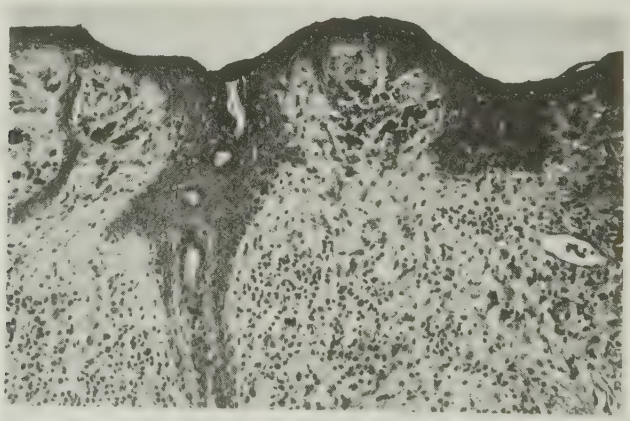


Abb. 1: Melanosis circumscripta praecancerosa.
Färbung: Hämatoxylin-Eosin.
Rundzelleninfiltrat in der Dermis, reichlich Klarzellen in den epidermalen Randzonen.
Mikr.Vergr.: 160 x.

5.2. Elektronenmikroskopie

Die histologischen Ergebnisse der proliferierenden "clear cells" werden elektronenmikroskopisch bestätigt (MISHIMA). Das Elektronenmikroskop enthüllt besonders dendritische Melanocyten, ohne

auffällige Nesterbildung. Die Dubreuilh'schen Melanocyten zeigen häufig Invasion bis in die oberen Schichten der Epidermis, ohne ihre aktive Fähigkeit zur Melaninsynthese zu verlieren, was durch die Anwesenheit der in verschiedenen Stadien der Entwicklung befindlichen, in der Nähe des Golgi-Apparates lokalisierten nichtmelanisierten Praemelanosomen und Melanosomen deutlich wird. Die melanocytischen Zellen enthalten viele Mitochondrien, Ribosomen und Glucogranula. Zentriolen sind oft zu beobachten, Langerhans-Granula fehlen. Den Dubreuilh'schen Melanocyten fehlen, genau wie bei normalen Melanocyten, Desmosomen und Tonofilamente. Ihre Kernform ist ovoid mit prominenten Nucleoli, tiefe Einbuchtungen fehlen.

Die Dubreuilh'schen Melanocyten können zwei Arten von Melanosomen enthalten. In Fällen einer voll entwickelten M.c.p. erscheinen die Melanosomen stabförmig, wenn sie parallel zur Längsachse und rund, wenn sie quer zu ihrer Längsachse geschnitten werden. Sie sind durchschnittlich 600 x 200 mμ groß, mit einer Schwankungsbreite von 450 bis 700 mμ x 150 bis 250 mμ. Wenn sie teilweise melanisiert sind und parallel zur Längsachse geschnitten werden, können sie "ringartig" aussehen.

Die andere Art Melanosomen tritt allgemein in früheren Stadien der M.c.p. auf. Diese Melanosomen erscheinen als verlängerte Strukturen, die durchschnittlich 700 x 150 mμ messen mit einer Schwankungsbreite von 550 x 800 mμ x 100 bis 250 mμ.

Melanophagen mit massenhaft Melanosomenkomplexen werden beinahe immer in der Cutis angetroffen.

Melanosis circumscripta praecancerosa-Fälle der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München (1955 - 1969).

6.1. Häufigkeit

Der folgenden Auswertung liegen die M.c.p.-Fälle der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München aus den Jahren 1955 - 1970 zugrunde.

Es wurden nur Fälle herangezogen, bei denen die klinische Diagnose "M.c.p." eindeutig und zweifelsfrei gestellt war.

Die Fälle von malignem Melanom auf dem Boden einer M.c.p. werden in einer weiteren Auswertung dargelegt.

Gesamtzahl der beobachteten Fälle: 68 Fälle, davon 44 weiblichen, 24 männlichen Geschlechts.

In lediglich 10 der 68 Fälle war die klinische Diagnose durch eine histologische Untersuchung untermauert. Es handelte sich dabei meist um Fälle, die schon vorher, außerhalb dieser Klinik behandelt worden waren und bei denen später ein Rezidiv eine Weiterbehandlung notwendig machte. In 2 der 10 Fälle machte eine andere als bisher in dieser Klinik übliche Therapieart eine histologische Untermauerung der klinischen Diagnose möglich.

6.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Das ausgewertete Krankengut umfaßt 68 Patienten, von denen 44 weiblichen und 24 männlichen Geschlechts waren, d.h. 64,7 % waren Frauen und 35,3 % Männer; das bedeutet ein Verhältnis von beinahe 2:1 zu Gunsten der Frauen. Das Durchschnittsalter des gesamten Krankengutes beträgt 59,2 Jahre und zeigt, daß es sich bei der M.c.p. vorwiegend um eine Krankheit bei Menschen im höheren Lebensalter handelt.

Differenziert man das Durchschnittsalter nach den Geschlechtern, so ergibt sich kein wesentlicher Unterschied; es liegt bei den Frauen bei 58,8 Jahren und bei den Männern bei 59,9 Jahren.

Der jüngste Patient war 39 Jahre, der älteste 83 Jahre.

Die folgenden Abbildungen (Abb. 2, 3 und 4) stellen die Anzahl der Fälle, aufgeteilt auf die Lebensdezennien dar (Abb. 2: Gesamtkrankengut; Abbildung 3: Frauen; Abbildung 4: Männer). Die Zahlen in den Säulen geben den prozentualen Anteil des jeweiligen Jahrzehntes am Gesamtaufkommen an.

Abbildung 2: M.c.p. - Altersverteilung
Durchschnittsalter: 59,2 Jahre

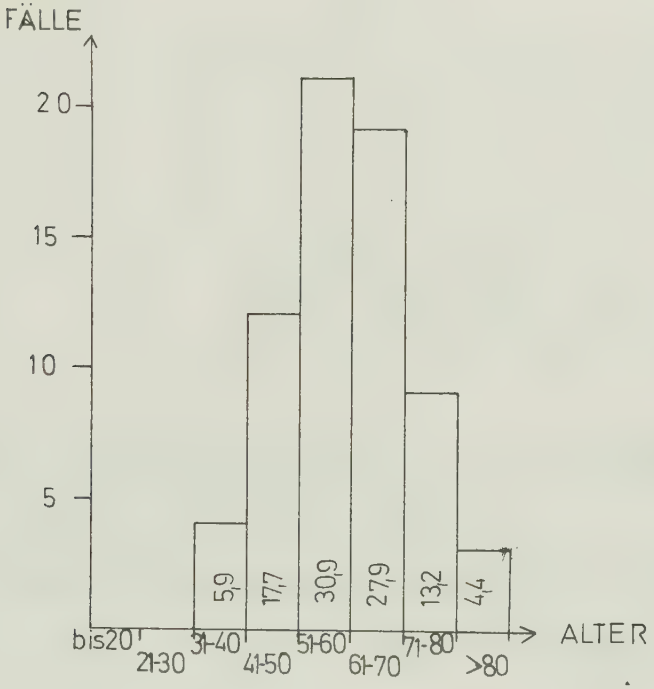


Abb. 2: Melanosis circumscripta praecancerosa
Altersverteilung bei 68 Patienten (Männer und Frauen)
(Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung)

Abbildung 2 zeigt deutlich, daß es sich um eine Krankheit der fortgeschrittenen Jahrzehnte handelt; ist im 5. Jahrzehnt ein deutlicher Anstieg zu verzeichnen, so liegen doch die Höchstwerte im 6. und 7. Jahrzehnt.

Durchschnittsalter: 58,8 Jahre

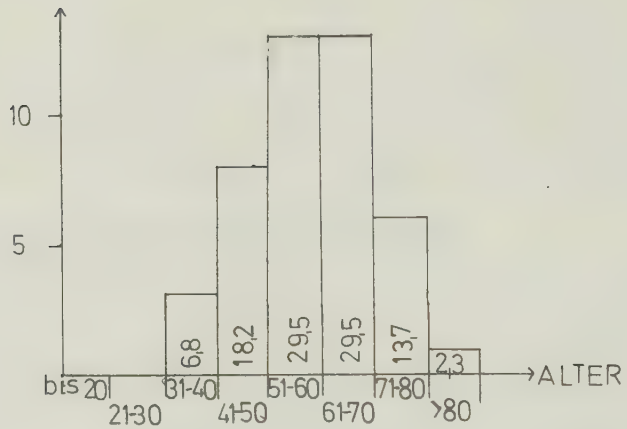


Abb. 3: Melanosis circumscripta praecancerosa
Altersverteilung bei weiblichen Patienten (44 Fälle)

Die Abbildung für die Altersverteilung bei den weiblichen Patienten entspricht genau der der Altersverteilung bei Frauen und Männern; der Anstieg im 5. Jahrzehnt, die Höchstwerte im 6. und 7. Jahrzehnt.

Durchsonittsalter: 59.9 Jahre

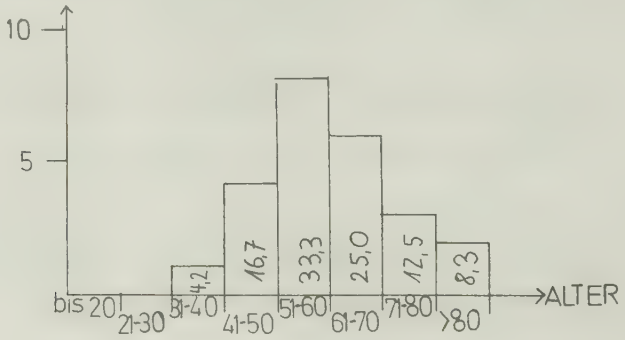


Abb. 4: Melanosis circumscripta praecancerosa
Altersverteilung bei männlichen Patienten (24 Fälle)

Die Abbildung der Altersverteilung bei den Männern scheint zu differieren; bedenkt man aber, daß die Zahl der Fälle bei den Männern nur halb so groß ist, wie die bei den Frauen, so erkennt man wiederum ein beinahe gleiches Bild. Die Tatsache wird ganz deutlich, wenn man die prozentualen Anteile der einzelnen Jahrzehnte in den Abbildungen 2 - 4 vergleicht.

Ein gewisser Unterschied scheint sich bei den Männern gegenüber den Frauen im 7. Jahrzehnt aufzuzeigen; hierbei ist zu bedenken, daß derartige Statistiken aufgrund ihrer relativ kleinen Zahlen nur bedingte Aussagewerte haben. Auch wird trotz längerem Bestehen einer M.c.p. diese nicht jeden Patienten in gleichem Ausmaß stören und daher zu unterschiedlichem Zeitpunkt zum Arzt führen. Eine mögliche Deutung kann aber auch in der höheren Sterblichkeit der Männer gegenüber den Frauen besonders in diesem Jahrzehnt liegen.

Zur Klärung der Frage, ob es sich bei der M.c.p. um eine Krankheit des Alters handelt, mögen zwei weitere Zahlen Aufschluß geben, die sich aus der Abbildung 2 errechnen lassen:

Der prozentuale Anteil der Patienten vom 5. - 8. Lebensdezennium am Gesamtkrankengut macht 89,7 % und der der Patienten vom 6. - 8. Lebensdezennium macht immerhin noch 72 % aus.

6.3. Subjektive Symptome

Eine Auswertung der vom Patienten selbst festgestellten "Besonderheiten" ist insofern schwierig, als der beobachtete Pigmentfleck meist schon sehr lange besteht und praktisch nie zur Besorgnis Anlaß gegeben hat.

Trotzdem kann man feststellen, daß von fast allen Patienten ein langsames aber stetiges Wachstum beobachtet wird, beinahe immer verbunden mit einem Dunklerwerden der pigmentierten Veränderung.

In 3 Fällen war es leichter Juckreiz, der die Patienten zum Arzt führte.

3 Patienten wollen festgestellt haben, daß der Fleck plötzlich ein viel schnelleres Wachstum gezeigt hat.

2 Patienten geben an, daß die Hautveränderung seit einiger Zeit erhabener geworden ist.

Ein Patient gibt an, daß sein Pigmentfleck sich seit 15 Jahren nicht mehr verändert hat, bis es vor einem halben Jahr zu einem mechanischen Trauma kam. Seitdem wächst der Flecken ständig.

Bei einem Patienten hat sich in der Veränderung eine Blase gebildet, die aber wieder abheilte.

6.4. Lokalisation mit Verteilung auf die Geschlechter

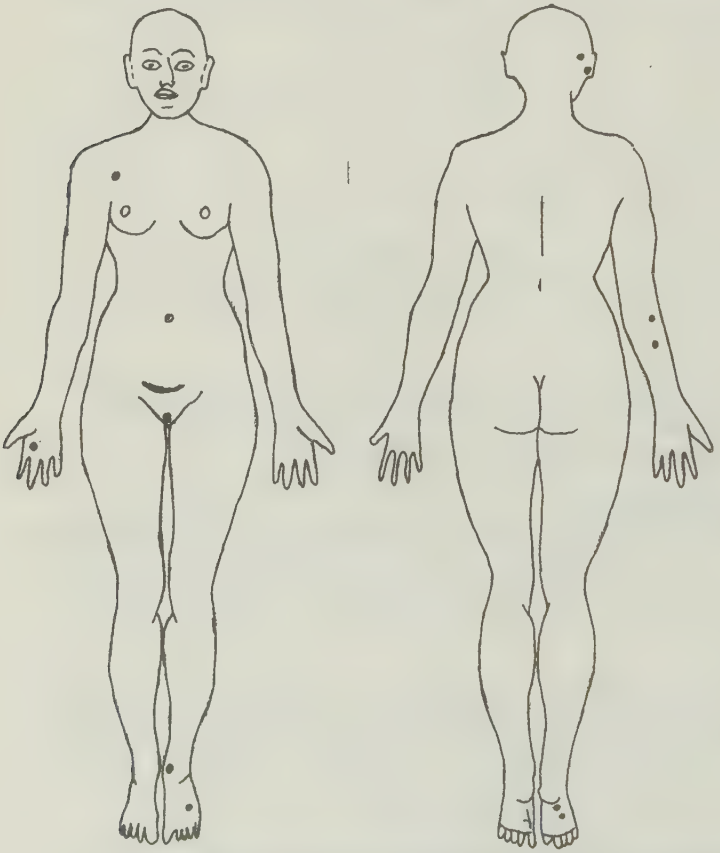


Abb. 5: Melanosis circumscripta praecancerosa
Topographische Verteilung der 68 M.c.p.-Fälle
(Die im Gesicht lokalisierten M.c.p.-Fälle sind in Abb. 6 gesondert aufgezeichnet)

Von 68 M.c.p.-Fällen waren 9 im Bereich des Stammes und der Extremitäten lokalisiert.

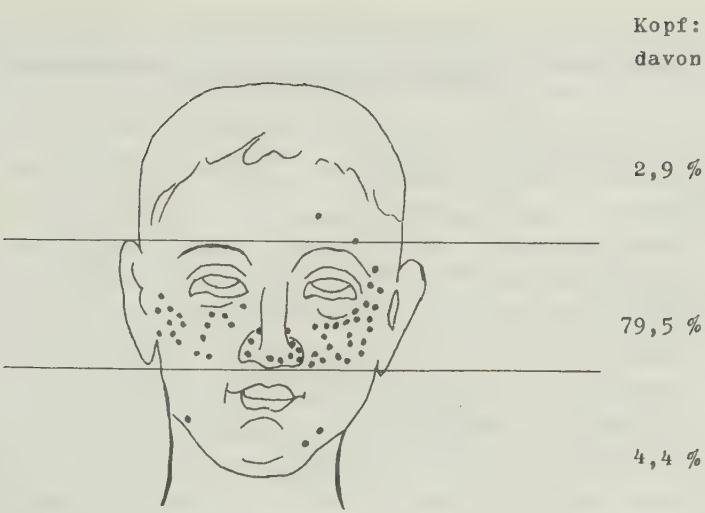


Abb. 6: Melanosis circumscripta praecancerosa
Topographische Verteilung der im Gesicht lokalisierten M.c.p.Fälle (59)

Von 68 M.c.p.-Fällen waren 59 im Bereich des Kopfes lokalisiert, davon 2 im Bereich des behaarten Kopfes.

Wie erwähnt, verteilen sich die 68 M.c.p.Fälle mit 44 Fällen auf die Frauen und 24 Fällen auf die Männer.

Eine weitere Aufteilung erfolgte nach der Lokalisation, aufgeteilt auf 1.: Kopf, ohne Hals und Nacken; 2.: Extremitäten; 3.: Stamm mit Hals und Nacken.

Hierbei ergab sich folgende Verteilung:

	Zahl der Veränderungen	in %
Kopf	59	86,8
Extremitäten	7	10,3
Stamm	2	2,9
insgesamt	68	100,0

Teilt man die absoluten Zahlen auf das Geschlecht bezogen auf, ergibt sich bezüglich der Lokalisationsverteilung folgendes Bild:

	Extremitäten	Stamm	Kopf
Männer	2	1	21
Frauen	5	1	38
Insgesamt	7	2	59
Insgesamt (%)	10,3	2,9	86,8

(Lokalisationsverteilung der Herde von Melanosis circumscripta praecancerosa, getrennt nach männlichen und weiblichen Patienten).

Die Frage, ob die M.c.p. bei einem Geschlecht eine bevorzugte Lokalisation hat, läßt sich aus den oben aufgezeigten absoluten Zahlen nicht beantworten, da hier die Tatsache, daß die M.c.p. bei den weiblichen Patienten beinahe doppelt so oft wie bei den männlichen vorkommt, noch keine Berücksichtigung findet.

Eine echte Aussage lassen jedoch die prozentualen Anteile der Lokalisationsstellen zu, wenn man die jeweilige Zahl der M.c.p.-Fälle der weiblichen und männlichen Patienten getrennt zugrunde legt.

Diese Prozentzahlen gibt die folgende Tabelle:

	Zahl der Herde männlich	%	weiblich	%
Kopf	21	87,50	38	86,36
Extremitäten	2	8,33	5	11,36
Stamm	1	4,17	1	2,28
Insgesamt	24	100,00	44	100,00

(Melanosis circumscripta praecancerosa: Lokalisationsverteilung der Herde (in %) in Abhängigkeit von den Geschlechtern).

Ein Vergleich dieser Zahlen läßt erkennen, daß die M.c.p. hinsichtlich der Lokalisationsverteilung der Herde eine Geschlechtsabhängigkeit nicht erkennen läßt, mit gleichen Anteilen auf Kopf, Extremitäten und Stamm bei den Geschlechtern verteilt ist.

Zusammenfassend läßt die Auswertung folgende Schlußfolgerungen zu:

1. Die M.c.p. kommt bei Frauen häufiger als bei Männern vor.
2. Prädilektionsstelle für die M.c.p. ist das Gesicht, und hier speziell die Region um und oberhalb des Jochbogens.
3. Die Prädilektionsstellen zeigen keine Geschlechtsabhängigkeit.

6.5. Bestandsdauer und Ausdehnung

48 der 68 Patienten konnten Angaben über den Bestand der bei ihnen bestehenden Herde machen. Für diese 48 Patienten ergibt sich eine durchschnittliche Bestandsdauer von 10 Jahren, mit den Extremwerten 1 Jahr und 50 Jahre.

8 Patienten gaben die Zeitdauer mit "immer" an. Bezieht man diese mit ein, dann erhöht sich die durchschnittliche Bestandsdauer auf 15 Jahre.

Die durchschnittliche Flächenausdehnung der M.c.p. zum Zeitpunkt der Diagnosestellung beträgt 15,5 x 14,6 (mm); die Extremwerte liegen hier bei 4 x 4 (mm) bzw. 55 x 55 (mm). Es ist dies insofern bemerkenswert, als es zeigt, daß selbst eine durch ihre Pigmentierung an sich kosmetisch doch recht störende Veränderung wegen Fehlens gravierender subjektiver Symptome den älteren Menschen kaum veranlaßt, den Arzt aufzusuchen. Hier könnten Vorsorgeuntersuchungen sehr wertvoll sein.

6.6. Therapie der Melanocis circumscripta praecancerosa

Therapie der Wahl war in 66 der 68 Fälle eine Röntgenweichstrahlbehandlung, lediglich in 2 Fällen wurde die M.c.p. excidiert.

Die Strahlenbehandlung erfolgte mit dem Dermopan-Gerät, Stufe I (14,5 kV; 1,0 mm Cellon; 1,0 mm GHWT (Gewebehalbwerttiefe) bei 15 cm FHH (Fokushautabstand)-); es wurde fraktioniert bestrahlt bis zu einer Gesamtdosis von 10.000 R., meist 5 x 2000 R. bei täglicher Fraktionierung.

Lag die M.c.p. zu nahe dem Knorpel oder Knochen auf, wurde, um Nekrosen durch Streustrahlung zu vermeiden, stärker fraktioniert, z.B. 10 x 1000 R.

In einigen Fällen wurde die Gesamtdosis 10.000 R. aufgrund des guten Behandlungserfolges unterschritten, in 2 Fällen war jedoch eine höhere Gesamtdosis notwendig (7 x 2000 R.).

6.7. Ergebnisse der Nachuntersuchungen

Nach erfolgter Behandlung wurden alle Patienten zu einer regelmäßigen Nachuntersuchung aufgefordert.

Auffallend war, daß die Patienten in der ersten Zeit, d.h. solange die Folgen der Strahlenbehandlung (Erosivreaktion) noch sichtbar waren, dieser Aufforderung zumeist nachkamen. In der folgenden Zeit aber blieben sie mehr und mehr aus.

Von den 68 Patienten kommen 34 zur Zeit regelmäßig zur Nachuntersuchung. Die Beobachtungszeit liegt zwischen 1 und 10 Jahren, im Durchschnitt 3 Jahre. In allen 34 Fällen ist eine anhaltende Heilung erfolgt, verbunden mit einem guten kosmetischen Effekt.

VII. Klinik der Melanosis circumscripta praecancerosa in der Literatur

7.1. Häufigkeit

Die M.c.p. wird heute nicht mehr als seltenes Krankheitsbild angesehen. MIESCHER und SCHREUS betonen, daß man noch mehr M.c.p.-Fälle registrieren müßte, wenn sie in allen Fachrichtungen noch besser gekannt würde.

GARTMANN stellte ihr zahlenmäßiges Vorkommen im Verhältnis zu anderen Pigmenttumoren der Haut wie folgt vor: Von 2890 gut- und bösartigen Pigmentzellgeschwülsten waren histologisch 2221 Naevuszellnaevis; 348 maligne Melanome; 87 Spitz'sche Melanome; 79 einfache und 28 zellreiche blaue Naevi und 127 M.c.p.

Trotzdem gibt es nur wenige Arbeiten, denen die Auswertung zahlreicher M.c.p.-Fälle zugrunde liegen (JUSTITZ 10 Fälle, RODE 19 Fälle, GARTMANN 99 Fälle, SCHNEIDER 61 Fälle).

Um Vergleiche mit den eigenen Ergebnissen anstellen zu können, wurden entsprechende Darstellungen aus der Literatur gesammelt

und ausgewertet (13, 18, 25, 27, 46, 53, 60, 65, 72, 77, 84, 87, 90, 96, 113, 127).

Es handelt sich um insgesamt 45 M.c.p.-Fälle, aufgeteilt auf die Geschlechter: 33 weiblichen und 12 männlichen Geschlechts (in Prozent: 73,3 % : 26,7 %).

7.2. Altersaufbau und Geschlechtsverteilung

Die 45 M.c.p.-Fälle der Literatur mit 33 weiblichen und 12 männlichen Fällen lassen ein beinahe 3 mal so häufiges Auftreten bei den Frauen gegenüber den Männern erkennen. Die Zahl liegt höher als bei den eigenen Beobachtungen, bei denen das Verhältnis 2 : 1 war. Das Verhältnis 3 : 1 wird nur noch bei RODE gefunden (14 w : 5 m). Die Ergebnisse anderer Autoren zeigen lediglich ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts: DUBREUILH 18 w : 14 m, GARTMANN 57 w : 42 m JUSTITZ 6 w : 4 m. Umgekehrte Verhältnisse findet man bei MISHIMA: 2 w : 5 m; diesem Verhältnis darf man auf Grund des zu kleinen Zahlenumfangs keine allzu große Bedeutung beimessen.

Die Aufteilung der 45 M.c.p.-Fälle der Literatur auf die einzelnen Jahrzehnte zeigt die folgende Abbildung:

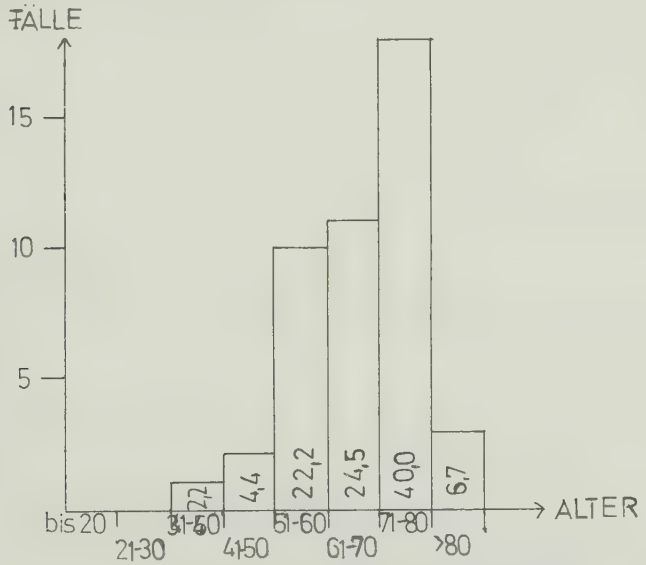


Abb. 7: Melanosis circumscripta praecancerosa: Altersverteilung bei 45 Patienten (Männer und Frauen). (Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung).

Die Abbildung zeigt eine ansteigende Tendenz erst im 6. Jahrzehnt mit den Höchstwerten im 8. Jahrzehnt. Sie unterscheidet sich damit auffallend von den eigenen Ergebnissen, bei denen der Anstieg und die Höchstwerte jeweils ein Jahrzehnt vorher lagen. Das Durchschnittsalter liegt hier mit 66,7 Jahren erheblich höher als bei den eigenen Untersuchungen mit 59,2 Jahren. Errechnet man das Durchschnittsalter für die Geschlechter, so ergibt sich für das weibliche sogar 68,2 Jahre, während das der Männer merklich auf 59,8 abfällt.

FRIEDERICH u. Mitarb. errechnen jeweilige Durchschnittsalter für die weiblichen Patienten mit 53,5 Jahren und für die männlichen mit 51,5 Jahren. FISCHER kommt auf 51,6 Jahre für beide Geschlechter und entspricht damit der Meinung anderer Autoren (6). Wesentlich tiefer liegen MISHIMA mit 45 Jahren und DUBREUILH mit 40 Jahren.

Auffallend ist, daß bei den eigenen Untersuchungen entgegen der Feststellung einiger Autoren Fälle von M.c.p. vor dem 4. Jahrzehnt nicht registriert wurden (24, 42, 53, 89).

Stellt man die weiblichen M.c.p.-Fälle der Literatur graphisch dar, so fällt besonders der hohe Anteil des 8. Jahrzehntes auf. Sein prozentualer Anteil von 51,5 % liegt erheblich über dem Wert der eigenen Untersuchungen mit 13,7 %.

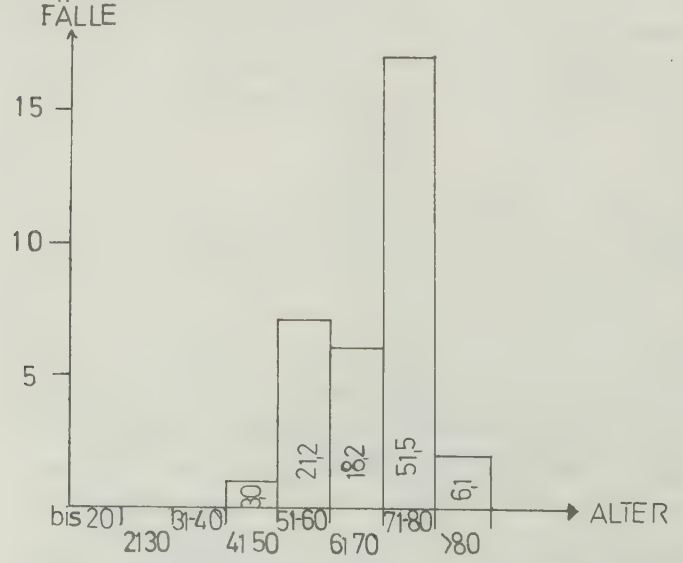


Abb. 8: Melanosis circumscripta praecancerosa.
Altersverteilung bei weiblichen Patienten (33 Fälle)

Vergleicht man die Altersverteilung bei den Männern, so ist das Bild beinahe gleich, lediglich im 7. Jahrzehnt liegen die Werte bei den M.c.p.-Fällen der Literatur höher.

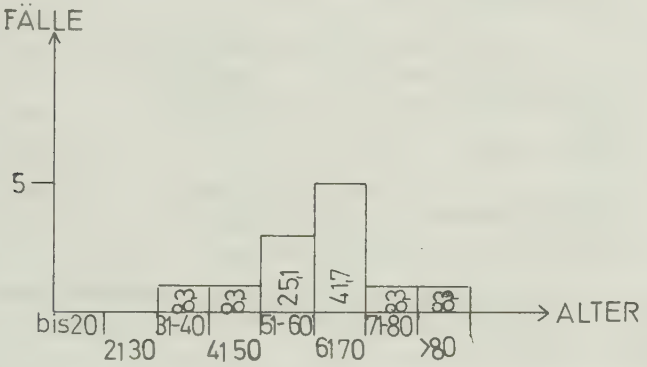


Abb. 9: Melanosis circumscripta praecancerosa. Altersverteilung bei männlichen Patienten (12 Fälle)

7.3. Subjektive Symptome

Die Auswertung bezüglich der subjektiven Symptome stößt auf gewisse Schwierigkeiten, da 19 der 45 M.c.p.-Fälle in der Literatur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine klinisch feststellbare Umwandlung in ein Melanom zeigten.

Trotzdem kann festgestellt werden, daß auch hier von fast allen Patienten ein langsames aber stetiges Wachstum beobachtet wird, meist verbunden mit einem Dunklerwerden des Pigmentfleckens.

Während Juckreiz nicht öfter beschrieben wurde als in den eigenen Untersuchungen, wurde mehrmals Blutungsneigung festgestellt, ein Symptom, das die beginnende maligne Umwandlung anzeigt.

Zu subjektiven Symptomen bei M.c.p. schreibt SCHNEIDER: "Subjektive Symptome gehören nicht zur M.c.p., solange sie nicht maligne entartet. Von den M.c.p.-Kranken, die über Juckreiz klagten, konnte nur in einem Fall ein Melanomalignom klinisch und histologisch ausgeschlossen werden."

7.4. Lokalisation mit Verteilung auf die Geschlechter

In 3 der 45 Fälle fehlte eine entsprechende Lokalisationsangabe (42 Fälle).

Hier ergeben sich folgende Verhältnisse:

Lokalisation	absolut	in %
Kopf	33	78,6
Extremitäten	7	16,6
Stamm	2	4,8
Insgesamt	42	100,0

Folgendes Bild ergibt sich, wenn man die weitergehende Aufgliederung nach dem Geschlecht vornimmt:

	Extremitäten (absolut)	Stamm (abs.)	Kopf (abs.)
Männer	2	2	6
Frauen	5	0	27
Insgesamt (absolut)	7	2	33
Insgesamt (%)	16,6	4,8	78,6

Eine Prädilektionsstelle bei einem Geschlecht gegenüber dem anderen läßt sich aus der folgenden Zusammenstellung nicht ablesen, wenn auch zumindest auffallend ist, daß von 32 M.c.p.-Fällen beim weiblichen Geschlecht keiner am Stamm lokalisiert ist.

	Männer (abs.)	Männer (%)	Frauen (abs.)	Frauen (%)
Kopf	6	60	27	84,4
Extremitäten	2	20	5	15,6
Stamm	2	20	0	00,0
Insgesamt	10	100	32	100

Vergleicht man mit den Zahlen der Münchener Klinik, so fällt in der Auswertung der Literatur-Fälle eine geringere Lokalisation am Kopf und eine höhere an den Extremitäten auf.

FRIEDERICH u. Mitarb. gibt die Lokalisationsmöglichkeiten der M.c.p. in fallender Häufigkeit wie folgt an: Gesicht, Schläfen, Nacken, untere Extremitäten, obere Extremitäten, Stamm, behaarter Kopf, Schleimhaut, wobei BREUKMANN als bevorzugten Sitz der Mundschleimhaut Gaumen und Gingiva angibt. REESE erwähnt besonders die M.c.p. der Conjunctiva, mit ihrer häufigen malignen Umwandlung.

Bevorzugte Lokalisation findet die M.c.p. im Gesicht (45, 112); SCHUERMANN 60-70%, MISHIMA 60 %, KORTING 70 %. Hierbei sind es besonders die oberen 2/3 des Gesichts im Bereich der Jochbogen (69). Die prozentualen Zahlen decken sich mit denen der eigenen Untersuchungen und denen aus der Auswertung der Literatur-Fälle unter Berücksichtigung, daß diese Zahlen die M.c.p.-Fälle des gesamten Kopfes beinhalten.

Während sich bei den eigenen Untersuchungen eine Bevorzugung der Extremitäten gegenüber dem Stamm zeigen läßt, wird diese in der Literatur nicht erwähnt. SCHNEIDER hat etwa gleiche prozentuale Anteile für Stamm und Extremitäten.

An den Extremitäten muß auch aus den eigenen Beobachtungen und aus der Auswertung der M.c.p.-Fälle in der Literatur die Lokalisation an der Fußsohle und am Handteller hervorgehoben werden (68, 107).

M.c.p.-Fälle am Genitale werden in der Literatur (96, 102, 113) erwähnt, ein M.c.p.-Fall an der Glans penis konnte auch beim eigenen Krankengut festgestellt werden.

7.5. Ausdehnung und Bestandsdauer

Die M.c.p. kann sämtliche Größen zwischen Stecknadelkopfgröße und der Handflächengröße eines Kindes einnehmen (119).

ROOK u. Mitarb. beschreiben Flächenausdehnungen der M.c.p. bis 5 x 10 cm, SCHUERMANN berichtet über einen Kranken, dessen M.c.p. eine Fläche von 11 x 13 cm bedeckte, GARTMANN über einen 12 x 20 cm großen Fleck.

SCHNEIDER referiert über einen Fleck von Stecknadelkopfgröße.

Die Auswertung der M.c.p.-Fälle der Literatur beschriebt als kleinste Flächenausdehnung 0,6 x 0,6 cm und als größte 10,0 x 5,0 cm. Die Extremwerte der Münchener Klinik lagen bei 0,4 x 0,4 cm und 5,5 cm x 5,5 cm.

Die durchschnittliche Flächenausdehnung der Einzelherde betrug bei FRIEDERICH u. Mitarb. 4 x 1 cm, im eigenen Krankengut 1,6 x 1,5 cm un in der Auswertung der Literaturfälle 2,7 x 2,8 cm. SCHNEIDER beziffert die am häufigsten beobachtete Größenordnung mit 2 x 1 cm.

Die Bestandsdauer der M.c.p. bis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wird recht unterschiedlich angegeben. In den Angaben von BATTISTA besteht die M.c.p. zwischen 1-30 Jahren, SCHNEIDER gibt einen Zeitraum zwischen 3 Wochen und 70 Jahren an, wobei immerhin 6 von 61 M.c.p.-Fällen eine Bestandsdauer von 21-25 Jahren haben.

Die Extremwerte der Münchener Klinik liegen zwischen 1 und 50 Jahren, die der Fälle aus der Literaturauswertung zwischen 6 Wochen und 60 Jahren.

Durchschnittswerte werden bei DUBREUILH mit 10 Jahren, bei SCHUERMANN mit 13 Jahren angegeben, die Werte der Münchener Klinik liegen bei 15 Jahren, bei den Literaturfällen bei 14 Jahren.

FISCHER beschreibt eine durchschnittliche Bestandsdauer bis zur malignen Entartung von 25,5 Jahren, während REESE bei seinen an der Conjunctiva lokalisierten Fällen schon eine maligne Entartung nach durchschnittlich 5 Jahren findet.

7.6. Klinische Untersuchungsmethoden

Man kann auch heute lediglich die histologische Untersuchung als brauchbare Untersuchungsmethode für die M.c.p. bezeichnen.

Die Methode zur Diagnose von Tumoren mit Hilfe von radioaktivem Phosphor - Tumorgewebe nehmen in der Regel mehr Phosphor auf und speichern ihn länger als Gewebe ohne gesteigerten Stoffwechsel - hat keine allgemeine Anwendung gefunden. Sie wird von HERZBERG, KIMMIG u. Mitarb. im Falle von malignen Melanomen als brauchbar angesehen; MELZER und KISS hatten aber in nur einem von 4 Fällen einer M.c.p. ein positives Ergebnis, die spätere histologische

Untersuchung ergab jedoch, daß auch diese M.c.p. bereits sich in beginnender Malignisierung befand. SCHUMACHER u. Mitarb. und ANDREEV lehnen diese Methode sogar für die Diagnose maligner Melanome ab.

Der Temperaturdifferenztest nach VENKEI und BAKOS brachte bei der M.c.p. im Gegensatz zum malignen Melanom ebenfalls keine brauchbaren Ergebnisse.

Melaninausscheidung mit dem Harn konnte im Falle der M.c.p. bei den Untersuchungen von SCHNEIDER nicht festgestellt werden.

7.7. Differentialdiagnosen

Bei der klinischen Differentialdiagnose ist in erster Linie eine Verruca seborrhoica senilis auszuschließen, besonders deren flächenhafte, stark pigmentierte Variante (63, 108). Nach MIESCHER unterscheidet sich die M.c.p. von der Verruca seborrhoica durch ihre glatte, glänzende Oberfläche und die fehlende Infiltration.

Weiterhin gilt es, das pigmentierte Basaliom auszuschließen (53, 63, 108), wobei sich das pigmentierte Basaliom gewöhnlich durch seinen perlartigen Randwall gegenüber der M.c.p. unterscheidet (63). Die Abgrenzung kann indessen im Einzelfall sehr schwierig sein.

In Betracht kommen weiterhin flache Bowen-Herde (53, 108), Lentigo senilis (10, 70) und Lentigo simplex, demgegenüber die M.c.p. durch ihre Unregelmäßigkeit der Form und der Pigmentierung imponiert (70, 82, 100). Histologisch sieht LEVER hier einen Unterschied in der Anaplasie der Melanocyten und im stärker ausgeprägten Infiltrat der Cutis bei der M.c.p.

Wichtig ist es noch, den Naevus pigmentosus auszuschließen (6, 33, 63, 74, 141, 157). Hier sieht WALTHER den feingeweblichen Unterschied im lympho-plasmazellulären Infiltrat, der Zellunruhe und in den Mitosen beim Naevus pigmentosus. BATTISTA erwähnt in diesem Zusammenhang noch den Junction-Naevus, der sich FRIEDERICH u. Mitarb. folgend, feingeweblich gegenüber der M.c.p. durch das Fehlen von Segregation im Bereich von Haarfollikeln und Talgdrüsen auszeichnet.

Dem oberflächlichen Melanom (Superficial Melanoma) fehlt, CLARK folgend, die die Melanosis circumscripta praecancerosa auszeichnende große Variationsbreite im klinischen Erscheinungsbild. Beim oberflächlichen Melanom handelt es sich meist um einen gut palpierbaren, fest begrenzten Herd, in dem sich blau-schwarze Knötchen entwickeln können.
Feingeweblich fallen die vielen, großen "hellen Zellen" auf, die im Stratum papillare und im Stratum reticulare, bisweilen sogar tiefer lokalisiert sind.

7.8. Selbstheilung der Melanosis circumscripta praecancerosa

DUBREUILH beschriebt als eine der auffälligsten Besonderheiten der M.c.p. ihre Fähigkeit zur Regression. Er schildert eine Beobachtung von selbständiger totaler Regression einer M.c.p., die nach Schwinden der Pigmentierung eine völlig normale Haut hinterließ.

Die Fähigkeit zur partiellen oder totalen Rückbildung wird von vielen Autoren erwähnt (20, 41, 45, 83, 109), ohne daß es, mit Ausnahme einer einzigen partiellen Rückbildung, die von SCHNEIDER beschrieben wird, zu eigenen Fallbeschreibungen kommt.

Im Hinblick auf die Mängel der rein klinischen Diagnosestellung mutmaßt JUSTITZ, daß der Eindruck einer Spontanheilung eventuell durch ursprüngliche Fehldiagnose zustande kommen könnte.

VIII. Behandlung der Melanosis circumscripta praecancerosa

8.1. Probeexcision

Die Therapie der M.c.p. ist bei weitem nicht so umstritten wie es beim malignen Melanom auf dem Boden einer M.c.p. der Fall ist. Deshalb ist es umso auffallender, daß keine Einigung bezüglich einer durchzuführenden Probeexcision besteht.

Während SCHUERMANN feststellt, daß Traumen, Probeexcisionen bzw. nicht radikale Behandlungsmethoden keine Bedeutung für die maligne Entartung einer M.c.p. haben - dieser Meinung schließen sich FRIEDERICH und SCHNEIDER an - lehnen andere Autoren eine Probeexcision (40, 70) mit der Begründung ab, daß sich unter dem Erscheinungsbild einer M.c.p. bereits ein malignes Melanom verbergen kann (GERTLER u. Mitarb.).

Die Einstellung für oder gegen eine Probeexcision dürfte das Resultat des nosologischen Standortes sein, den die einzelnen Autoren einnehmen.

Wir meinen, daß es keine Beweise dafür gibt, daß eine Probeexcision den Übergang einer M.c.p. in ein malignes Melanom provoziert hat.

8.2. Notwendigkeit der Therapie

Einige Autoren geben der M.c.p. eine besonders günstige Prognose (DEGOS, SCHUERMANN). Resultierend hieraus hält es DEGOS für gerechtfertigt, bei der M.c.p. eine abwartende Haltung einzunehmen und es bei einer regelmäßigen Kontrolle zu belassen, speziell wenn es sich um sehr ausgedehnte Flecken des Gesichts bei älteren Patienten handelt. KLAUDER u. Mitarb. halten eine noch im präcancerösen Stadium befindliche M.c.p. ebenfalls für nicht behandlungsbedürftig.

Die meisten Autoren sehen heute aber in der sofortigen Therapie der M.c.p., deren Resultat eine totale Entfernung sein muß, das Ziel einer echten Melanomprophylaxe (30, 55, 67, 69, 121).

8.3. Chemische Methoden

DUBREUILH (1912) schreibt: "Wenn sich der Kranke gegen einen radikalen Eingriff verwehrt, ist es besser, Arsen-Paste anzuwenden, als die Krankheit sich weiter entwickeln zu lassen." Der therapeutische Erfolg dieser Behandlung wird aber nicht beschrieben.

DEGOS referiert, daß in einem M.c.p.-Fall diese nach Anwendung von Salicyl-Salbe geschwunden ist.

Eine Reihe von Ätzmitteln (z.B. rauchende Salpetersäure) sind besonders bei der Landbevölkerung noch in Gebrauch (102). Ätzmittel stossen aber heute auf starke Ablehnung, da sie häufig zu Irritationen und Entartungen führen (FRIEDERICH, HELLRIEGEL, KUMER u. Mitarb.).

8.4. Vereisung

Die Vereisung mit Kohlensäureschnee wurde schon 1935 von KUMER und LANG strikt abgelehnt. Ihr Nachteil liegt in unerwünschten Folgezuständen, die in Ausdehnung und Begrenzung das entfernte Gebilde nachahmen (FRIEDERICH). Zudem werden auch prognostisch Bedenken erhoben (DEGOS).

Gegensätzlicher Meinung scheinen ROOK, WILKINSON und EBLING (1968) zu sein, wenn sie für die M.c.p.-Behandlung als oberflächlich zerstörende Methode die Vereisung mit Kohlensäureschnee empfehlen, wenngleich sie als Methode der Wahl die Excision vorschlagen.

8.5. Radiologische Behandlung

DUBREUILH hielt die Radio-Therapie bei der M.c.p. für nicht wirkungslos.

MIESCHER war es dann später - die chirurgische Therapie hatte in dieser Zeit schlechte Ergebnisse gezeigt -, der die Strahlentherapie zur Therapie der Wahl machte. Sein damals gemachter Therapieplan ist auch heute noch von vielen Therapeuten anerkannt (CHANTRAINE, FRIEDERICH u. Mitarb., GERTLER u. GARTMANN, GOTTRON u. SCHOENFELD, KLAUDER u. BEERMANN, KOCH, LUTZ, ROOK u. Mitarb., SCHREUS). Er schlug damals vor: 5 Teildosen zu 2000 R bei 12 kV und 1,0 mm Cellonfilter in Abständen von 3-4 Tagen.

Die Strahlentherapie (Grenzstrahlen, Weichstrahlen, fraktionierte Röntgenbestrahlung) führt zu einer endgültigen Heilung, gelegentlich aber mit einer sehr langsam statthabenden Rückbildung und Aufhellung des Herdes (KORTING). Die starke exsudative und schmerzhafte Strahlenreaktion, das häufig persistierende Pigment und kosmetisch nicht immer wünschenswerte Ergebnis sind Nebenwirkungen, die bei einer Bestrahlung mit Grenzstrahlen in Kauf genommen werden müssen (31). Bei knochennahem Sitz der Veränderung besteht die Gefahr von Knochennekrosen, die sich aber weitgehend vermeiden lassen, wenn die Einzeldosis nicht zu groß gewählt wird.

Zur Frage der Dosis seit SCHIRREN: "Es muß bis zur Erzielung einer epitheliolytischen Reaktion bestrahlt werden. Die Festlegung der Einzel- und Gesamtdosis hängt von der Individualität des Einzelfalles, der Feldgröße und Lokalisation ab." Die Frage der anzustrebenden Gesamtdosis bzw. erlaubten Höchstdosis wird unterschiedlich beantwortet.

SCHUERMANN sah Heilerfolge bei einer Gesamtdosis von 4000 R. KALKOFF hält eine Gesamtdosis von höchstens 6000 R für zulässig, MIESCHER, GOTTRON und SCHOENFELD verabfolgen höchstens 12.000 R.

Um Randrezidive zu verhüten, muß das Bestrahlungsfeld einen Rand gesunder Umgebung einschließen.

Eine neue Einstellung zur Strahlentherapie kann eine von SCHUERMANN und auch HERZBERG andeutungsweise erwähnte, von FRIEDERICH u. Mitarb. aber eingehend untersuchte Beobachtung bringen. Er hat bei der feingeweblichen Untersuchung der M.c.p. festgestellt, daß die Melanoblasten der Epidermis an den Hautanhangsgebilden nicht haltmachen, sondern sich auf die äußere Haarwurzelscheide fortsetzen, und zwar namentlich in der Zylinderzellenschicht. Sie erreichen dabei gegebenenfalls die Tiefe der Haarwurzel. Es handelt sich hiernach bei der M.c.p. nicht um eine reine Oberhauterkrankung, da eine gegebenenfalls zum Melanom führende Melanoblastenproliferation den gesamten Haarbalg (2,7-3,8 mm) einnehmen und somit bis in die Subcutis reichen kann. Das von MIESCHER vorgeschlagene Therapieschema hat aber nur eine Gewebshalbwertstiefe (GHWT) von 0,2 cm. Nimmt man eine Follikeltiefe bis zu 4 mm an und versucht man der Forderung nach einer optimalen Röntgentherapie gerecht zu werden, müßte man die gleichen Dosen wie beim malignen Melanom einstrahlen und müßte weiterhin die schlecht heilende Röntgenulzeration in Kauf nehmen.

Ein wichtiger Nachteil der Strahlentherapie im Falle der M.c.p. ist die fehlende histologische Sicherung der Diagnose.

8.6. Chirurgische Behandlung

8.6.1. Elektrokoagulation

Elektrochirurgie ist das Operieren mit Hochfrequenzstrom; hierbei ist es möglich zu schneiden, zu verschorfen und zu verkochen (75). Der Vorteil der elektrochirurgischen Behandlung liegt im sofortigen Verschluß von Blut- und Lymphgefäßen, wodurch eine Ausschwemmung der Tumorzellen verhindert wird, und im Wegfall von Gewebszerrungen.

Die Elektrokoagulation im Falle der M.c.p. wird meist als therapeutisch ausreichend bezeichnet (30, 45, 60, 65, 77, 100, 109), wobei aber einige Autoren eine anschließende Röntgenbestrahlung vorschlagen (KLAUDER u. Mitarb., MATHURIN).

Der Nachteil dieser Therapieart liegt im nicht befriedigenden kosmetischen Ergebnis, da der Folgezustand ein Abbildung der entfernten Pigmentierung darstellt (29).

Weiterhin nachteilig wirkt sich aus, daß der elektrische Schnitt zu einer längeren Heildauer führt (FRIEDERICH u. Mitarb., MANDL), wobei auch die Gefahr von Nachblutungen gegeben ist (75).

8.6.2. Abfräsen

SCHREUS schlägt aufgrund eigener guter Erfahrungen die Therapie des hochtourigen Abschleifens vor mit der Einschränkung, daß niemals Pigmentmäler geschliffen wurden, die kurz vorher eine Veränderung in der Farbe oder in der Dicke und Ausdehnung gezeigt haben. Es ist in keinem Fall zur Entwicklung von melanotischen Tumoren gekommen.

SCHUERMANN hält das hochtourige Abschleifen des Pigmentfleckens ebenfalls für eine praktikable Therapieart, ohne über eigene Ergebnisse zu referieren.

8.6.3. Excision

Zum Problem der chirurgischen Behandlung der M.c.p. hat erstmals DUBREUILH (1912) Stellung genommen. Er sieht die chirurgische Operation als nicht gerechtfertigt, weil die maligne Entartung der M.c.p. ungewiß ist; dazu kommt, daß eine solche Operation meist eine grosse kosmetische Beeinträchtigung mit sich bringt. Zudem muß die Operation dann so radikal sein, daß mit Sicherheit die Grenzen der M.c.p. erfaßt werden, aber die Grenzen sind nicht bekannt.

Die damalige Angst, bei der chirurgischen Behandlung nicht die gesamte M.c.p. zu excidieren, schlägt sich auch in KOB's Therapievorschlag nieder, der eine radikale Entfernung verlangt mit Berücksichtigung der in der Umgebung aufgetretenen kleinen Herde. Weiterhin fordert er, um eine eventuelle Metastasierung zu verhindern, eine radikale Ausräumung der regionären Lymphknoten.

Die Zahl der heutigen Therapeuten, die die Excision der M.c.p. vorschlagen ist groß (FRIEDERICH, GERTLER, de GRACIANSKY, HALTER, KOCH, KORTING, LUTZ, ROOK u. Mitarb.).

Ein großer Vorteil der Excision liegt in der histologischen Sicherung der Diagnose.

Einen weiteren Vorteil sehen FRIEDERICH u. Mitarb. in der Tatsache, daß eventuelle Zellproliferationen am Follikel- und Schweißdrüsenapparat bei der Excision der Breite und der Tiefe nach weit im

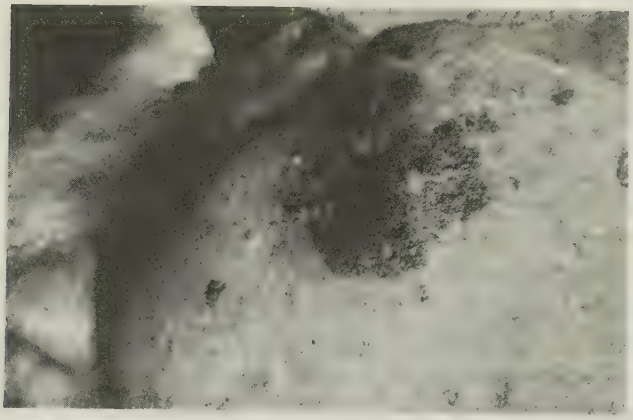
Gesunden miterfaßt und als möglicher Ausgangsherd eines Rezidivs oder malignen Umwandlung ausgeschaltet werden.

Wichtig für den Patienten ist weiterhin, daß die Behandlung nach 12 - 14 Tagen abgeschlossen ist. Liegen keine Zeichen von Malignität vor, erübrigt sich eine Nachbehandlung. Eine Nachbeobachtung über mindestens 5 Jahre nach Abschluß der Therapie ist allerdings unerläßlich. Der Kranke verläßt arbeitsfähig die Klinik (102).

Die Technik der chirurgischen Behandlung richtet sich nach der Größe der M.c.p.. Bei kleineren Krankheitsbezirken genügt zur Beseitigung die Excision mit spannungslosem Verschluß der Operationswunde nach breiter Mobilisation der Umgebung. Bei größeren Krankheitsbezirken wird die Defektdeckung nach der Entnahme entweder durch Verschiebung der Haut aus der Umgebung oder durch ein Freihauttransplantat vorgenommen (31).

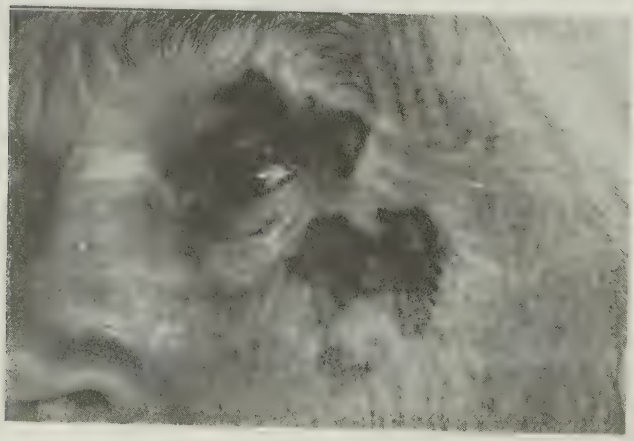
Radikale und verstümmelnde Operationen - z.B. Gliedamputation oder Exartikulationen - wie sie beispielsweise beim malignen Melanom besonders von amerikanischen Autoren vorgeschlagen werden, werden im Falle der M.c.p. abgelehnt (30).

FRIEDERICH schlägt noch eine kombinierte Methodik vor, d.h. er läßt der chirurgischen Therapie entweder eine Vorbestrahlung vorausgehen bzw. eine Nachbestrahlung folgen.



Melanosis circumscripta praecancerosa

Malignes Melanom auf dem Boden einer M.c.p.



Malignes Melanom auf dem Boden einer M.c.p.

I. Malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa

9.1. Häufigkeit

Der folgenden Auswertung liegen die Fälle der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München zugrunde, in denen sich auf dem Boden einer M.c.p. ein malignes Melanom bereits entwickelt hat bzw. die M.c.p. bereits in Richtung malignes Melanom weisende suspekte Anteile aufgewiesen hat. Weiterhin wurden die Fälle maligner Melanome herangezogen, die auf klinisch erkennbarer M.c.p. im Bereich eines Naevuszellnaevus entstanden waren.

Der ausgewertete Zeitraum umfaßt die Jahre 1963 - 1969; sämtliche malignen Melanom-Fälle sind gemäß den einheitlichen Krankenblättern der Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" aufgezeichnet worden, was den Vorteil einer einheitlichen Auswertung bietet.

Es handelt sich um 65 Fälle eines Melanoms auf dem Boden einer M.c.p., die bei 43 Frauen und 22 Männern beobachtet wurden.

In 56 Fällen lautete die Diagnose: malignes Melanom auf einer M.c.p., in 5 Fällen handelte es sich um eine M.c.p. mit für malignes Melanom suspekten Anteilen und in 4 Fällen um ein malignes Melanom auf klinisch erkennbarer M.c.p. im Bereich eines Naevuszellnaevus.

Die klinische Diagnose konnte in 45 der 65 Fälle histologisch gesichert werden.

9.2. Alters- und Geschlechtsverteilung

Die Gruppe der malignen Melanome auf dem Boden einer M.c.p. hat mit 65 Fällen etwa das gleiche Volumen, wie die Gruppe der reinen M.c.p.-Fälle mit 68. Der Anteil der Geschlechter an der jeweiligen Gesamtzahl ist praktisch gleich. Bei den M.c.p.-Fällen waren bei 68 Fällen 44 Frauen und 24 Männer, bei den 65 Melanomfällen waren 43 Frauen und 22 Männer.

Die folgende Abbildung gibt das Alter der Patienten zur Zeit der Diagnosestellung wieder, aufgeteilt in Jahrzehnte. (Die jeweiligen Zahlen in den Säulen bedeuten den prozentualen Anteil des entsprechenden Jahrzehntes am Gesamtvolumen).

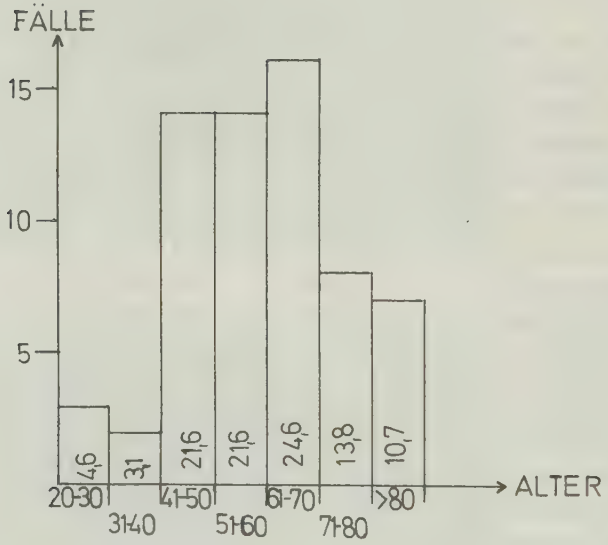


Abb. 10: Malignes Melanom auf dem Boden einer M.c.p.
Altersverteilung bei 65 Patienten (Männer und Frauen)

In den entscheidenden Jahrzehnten, d.h. vom 5.-8. Jahrzehnt einschließlich, unterscheidet sich diese Abbildung nicht wesentlich von der entsprechenden der reinen M.c.p.-Fälle, wenn man von einem relativ stärkeren Anstieg der Melanomfälle im 5. Jahrzehnt gegenüber dem gleichen Jahrzehnt bei den M.c.p.-Fällen absieht.

Auffallend ist dagegen, daß bei den Melanomfällen im 3. Jahrzehnt bereits 3 Melanomfälle zu verzeichnen sind, zu einem Zeitpunkt, da in der korrespondierenden Graphik noch kein M.c.p.-Fall registriert ist. Es handelt sich in allen 3 Fällen um Melanome beim weiblichen Geschlecht, die sich im Anschluß an eine Gravidität auf einer bereits bestehenden M.c.p. entwickelt haben.

In einem dieser Fälle bestand die M.c.p. seit Geburt, in einem weiteren Fall lautete die Angabe: "so lange ich mich erinnern kann."

In der Altersangabe "älter als 80 Jahre" ist die Zahl der Melanom-Patienten mehr als doppelt so hoch als bei den entsprechenden M.c.p.-Fällen.

Das Durchschnittsalter ist bei beiden Gruppen mit rund 59 Jahren beinahe auf den Monat gleich.

Die Abbildung 11 stellt die entsprechende Aufteilung der Melanomfälle bei den Frauen dar.

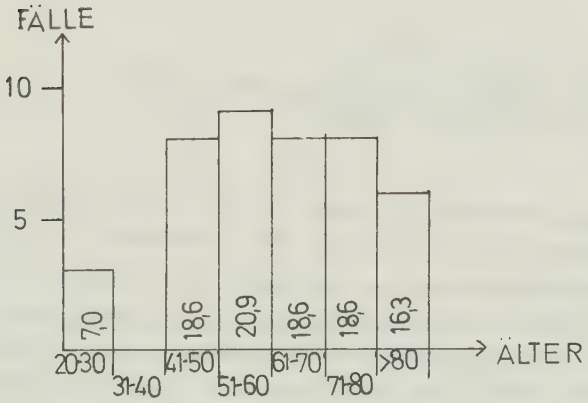


Abb. 11: Malignes Melanom auf dem Boden einer M.c.p.
Altersverteilung bei weiblichen Patienten (43 Fälle).

Auffallend ist weiter, daß sich bei den Frauen die Melanom-Fälle praktisch gleichmäßig über 5 Jahrzehnte verteilen, beginnend mit dem 5. Jahrzehnt, während bei den M.c.p.-Fällen (Abb. 2) der hohe Anstieg im 6. und 7. Jahrzehnt und der starke Abfall ab dem 8. Jahrzehnt imponierte.

Das Durchschnittsalter ist mit 62 Jahren bei den Melanomfällen um 3 Jahre höher als bei den M.c.p.-Fällen.

Abbildung 12 stellt die Melanomfälle der Männer dar.

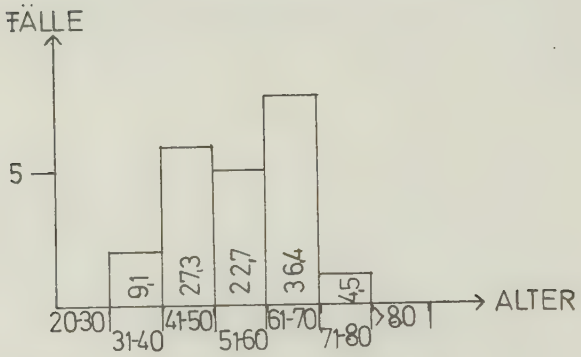


Abb. 12: Malignes Melanom auf dem Boden einer M.c.p. Altersverteilung bei männlichen Patienten (22 Fälle).

Auch bei den männlichen Patienten fällt auf, daß das maligne Melanom auf dem Boden einer M.c.p. erst in einem bestimmten Alter häufiger beobachtet wird, beginnend mit dem 5. Jahrzehnt; während die Frauen im 8. Jahrzehnt 18,6 % und im 9. Jahrzehnt noch 16,3 % der gesamten Melanomfälle haben, sind es bei den Männern im 8. Jahrzehnt nur 4,55 % und im 9. Jahrzehnt ist gar kein Melanom-Fall mehr verzeichnet.

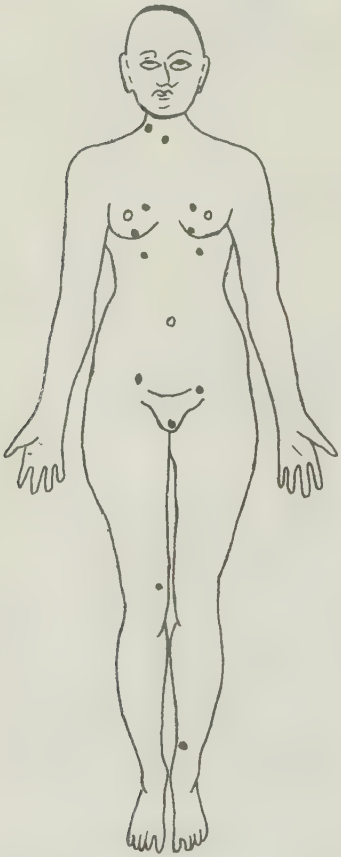
Markant ist hier das Durchschnittsalter der Männer mit rund 55 Jahren, das gegenüber den Melanomfällen der Frauen um mehr als 7 Jahre nach unten differiert und auch einen großen Unterschied zu den M.c.p.-Fällen des eigenen Geschlechts aufweist - bei den M.c.p.-Fällen beträgt das Durchschnittsalter rund 60 Jahre.

Eine Gesamtübersicht über die jeweiligen Durchschnittsalter aller drei Auswertungen gibt die folgende Zusammenstellung:

Durchschnitts-alter	M.c.p.-Fälle Münchener Klinik	M.c.p.-Fälle Literatur	M.M.auf M.c.p. Münchener Klinik
Männer und Frauen	59,2	66,7	59,6
Frauen	58,8	69,2	62,1
Männer	59,9	59,8	54,8

9.3. Lokalisation mit Verteilung auf die Geschlechter

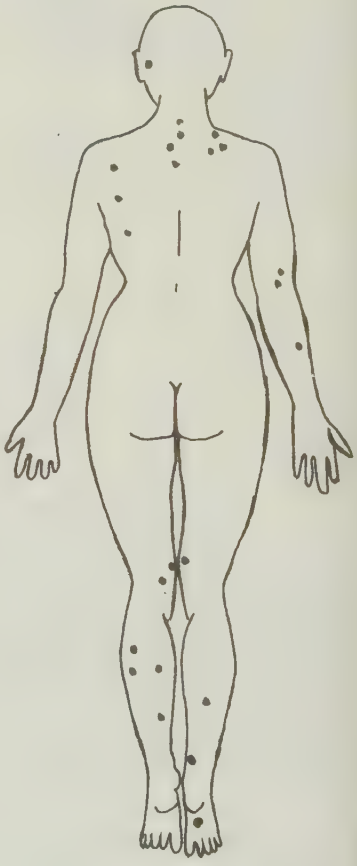
Die topographische Verteilung der 65 M.M.-Fälle auf dem Boden einer M.c.p. geben die zwei Figuren wieder, wobei die Melanome des Gesichtes in einer dritten Darstellung aufgezeichnet sind:



Kopf: 43,1 %

Stamm: 33,8 % (mit Hals und Nacken)

Extremitäten: 23,1 %



28 Fälle von malignem Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa im Bereich des Kopfes (ohne Hals und Nacken) (43,1 %).

Die folgende Zusammenstellung gibt die prozentualen Anteile der Lokalisationsstellen 1.: Kopf, 2.: Extremitäten, 3.: Stamm, jeweils bei den M.c.p.-Fällen und den malignen Melanomen wieder:

	M.c.p.-Fälle (68)	M.M.-Fälle (65)
Kopf	86,8 %	43,1 %
Extremitäten	10,3 %	23,1 %
Stamm	2,9 %	33,8 %

Die Gegenüberstellung dieser Zahlen läßt später zu besohreibende prognostische Schlüsse zu.

Die folgende Tabelle gibt die Aufteilung der absoluten Zahlen auf die Geschlechter wieder:

	Extremitäten (absolut)	Stamm (abs.)	Kopf (abs.)
Männer	2	12	8
Frauen	13	10	20
Insgesamt (absolut)	15	22	28
Insgesamt (%)	23,08	33,84	43,08

(Lokalisationsverteilung der Herde von malignem Melanom auf dem Boden einer M.c.p., getrennt nach weiblichen und männlichen Patienten).

Bei den absoluten Zahlen muß berücksichtigt werden, daß auch bei der Aufteilung der Melanome ein Zahlenverhältnis zugunsten der Frauen von 2 : 1 gegenüber den Männern besteht.

Noch aufschlußreicher sind daher die prozentualen Anteile der jeweiligen Lokalisationsstellen bezogen auf das entsprechende Geschlecht:

Lokalisation	Männer (abs.)	Männer (%)	Frauen (abs.)	Frauen (%)
Kopf	8	36,4	20	46,5
Extremitäten	2	9,1	13	30,1
Stamm	12	54,5	10	23,4
Insgesamt	22	100,0 %	43	100,0 %

(Lokalisationsverteilung der Herde von malignem Melanom auf dem Boden einer M.c.p. (in %) in Abhängigkeit von den Geschlechtern).

Hier fällt auf, daß Melanome auf dem Boden einer M.c.p. bei den Frauen am Kopf häufiger vorkommen als bei den Männern; das gleiche gilt für die Melanome im Bereich der Extremitäten, wohingegen die Melanome am Stamm mehr als doppelt so häufig bei den Männern gefunden werden. Untersucht man bei den Männern die Lokalisationsstellen am Stamm noch eingehender, so stellt man fest, daß von den 12 hier lokalisierten Melanomen 4 im Brustbereich, 7 im Schulterbereich und 1 an der Glans penis lokalisiert waren; man ist versucht von Prädilektionsstellen im Brust- und Schulterbereich zu sprechen.

In diesem Zusammenhang ist wichtig, daß bei der Auswertung der M.c.p.-Fälle der Münchener Klinik gesagt worden war, daß sich die M.c.p. mit gleichen Anteilen auf Kopf, Extremitäten und Stamm bei den Geschlechtern verteilt.

9.4. Ausdehnung und Bestandsdauer

Auf die Frage: "Seit wann bestehen irgend welche Hauterscheinungen am Ort des Primärherdes?" antworteten:

1. bei Geburt vorhanden	4
2. So lange ich mich erinnern kann	18
3. seit Kindheit	2
4. seit Jugendzeit	4
5. seit vielen Jahren	7
6. seit einigen Jahren	6

19 Patienten konnten genaue Zeitangaben über das Bestehen der Hauterscheinungen machen, wobei die Angaben zwischen 1 und 40 Jahren schwankten, mit einer durchschnittlichen Bestandsdauer von 14 1/2 Jahren.

Vergleicht man diesen Durchschnittswert mit der durchschnittlichen Bestandsdauer der reinen M.c.p.-Fälle, so liegt er in den Melanomfällen um 4,5 Jahre höher.

Der Durchschnittswert für das Bestehen der Hauterscheinungen dürfte in Wirklichkeit erheblich höher liegen; beinahe die Hälfte der Patienten hat zeitliche Angaben gemacht, die auf ein Bestehen seit der Kindheit schließen lassen.

Wertet man die schematischen Beschreibungen des Primärherdes aus, so hat der Primärherd bei den Melanomfällen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Ausdehnung von 2,6 x 2,4 cm, mit den Extremwerten von 0,5 x 0,4 cm und 8,5 x 7,0 cm.

Die durchschnittliche Flächenausdehnung der reinen M.c.p.-Fälle der Münchener Klinik war mit 1,55 x 1,46 cm errechnet worden und liegt damit doch erheblich unter der der Melanomfälle.

9.5. Subjektive Symptome

Interessant ist hier die Beantwortung der Frage, warum der Arzt bzw. die Klinik überhaupt aufgesucht wurden. Die verschiedenen Antworten lauteten bei:

48 Patienten: Wachstum eines mir bekannten Pigmentfleckens
13 Patienten: Wegen anderer Erkrankung
2 Patienten: Schmieren, Nässen, Bluten des Herdes
2 Patienten: sonstiger Grund

48 Patienten hatten ihrer Hauterscheinung offensichtlich schon längerer Zeit Beobachtung geschenkt und waren aufgrund einer eingetretenen Veränderung so weit beunruhigt, daß sie den Arzt aufsuchten. Bei 13 Patienten, d.h. bei 1/5 aller Patienten wurde aber ein bestehendes Melanom erst als Nebenbefund diagnostiziert.

Über die Art der verschiedenen Beobachtungen am Orte des Primärherdes gibt die folgende Zusammenstellung Aufschluß:

	nein	ja	unsicher
Zunahme an Fläche	8	53	4
Zunahme an Erhabenheit	9	55	1
Dunklerwerden des Farbtons	14	46	5
Aufhellung (Weißlichwerden einzelner Bezirke)	55	7	3
Erosive-ulceröse Veränderung	41	24	0
Auftreten von Satellitenherden	59	6	0
Blutung	29	33	3

Die Zusammenstellung zeigt, daß besonders Flächenzunahme, Erhabenheit und Farbtonverdunkelung festgestellt werden. Häufig wird aber auch Blutung und erosiv-ulceröse Veränderung beobachtet.

Eine Auswertung der jeweiligen Beobachtungen ergibt, daß jeder Patient mehrere Einzelbeobachtungen gleichzeitig bei sich feststellen kann, wobei sich die Kombination Flächenzunahme, Erhabenheit, Farbtonverdunkelung besonders häufig wiederholt. Es gibt aber auch Fälle, bei denen z.B. nur Flächenzunahme oder nur Erhabenheit beobachtet und dennoch ein bereits bestehendes Melanom diagnostiziert wurde. In anderen Fällen wiederum trafen sogar 6 der insgesamt 7 aufgeführten Einzelbeobachtungen gleichzeitig zu.

Durchschnittlich gibt aber jeder Patient 3 bis 4 Einzelbeobachtungen an.

Subjektive Beschwerden wurden bei 42 Patienten verneint, 17 Patienten gaben Juckreiz, Brennen oder Beißen an, 2 empfanden Schmerzen und 4 hatten sonstige Beschwerden.

Eine Anschwellung der regionären Lymphknoten war von 65 Patienten nur bei 2 Patienten sicher festzustellen, bei 2 Patienten war der Befund nicht sicher.

9.6. Therapie

Das therapeutische Vorgehen sah bei den 65 malignen Melanomen auf dem Boden einer M.c.p. wie folgt aus:

1. Excision ohne Nachbestrahlung	17 Fälle
2. Excision und Nachbestrahlung	1 Fall
3. Strahlentherapie ohne Nachexcision	20 Fälle
4. Strahlentherapie und sofortige Excision des Bestrahlungsfeldes	25 Fälle
5. Strahlentherapie und spätere Excision des Bestrahlungsfeldes	2 Fälle

9.7. Ergebnisse der Nachuntersuchungen

Im Gegensatz zu den M.c.p.-Fällen war es bei den Melanomfällen möglich, sämtliche Patienten zu regelmäßigen Nachuntersuchungen zu bewegen.

Von den 65 behandelten Patienten waren zum Zeitpunkt der Auswertung:

36 lebend
20 gestorben an Melanom-Metastasen
9 gestorben an anderer Ursache

Die Metastasen traten bei den an Melanom-Metastasen verstorbenen Patienten durchschnittlich nach 15 Monaten auf, mit den Extremwerten 1 Monat und 35 Monate.

Exitus letalis trat durchschnittlich 28,5 Monate nach der Behandlung ein, mit den Extremwerten 11 Monate und 5 3/4 Jahre.

Die Zeitspanne vom Auftreten der Metastasen bis zum letalen Ausgang betrug somit im Durchschnitt 13,5 Monate, wobei die Extremwerte bei 1 Monat und 53 Monaten lagen.

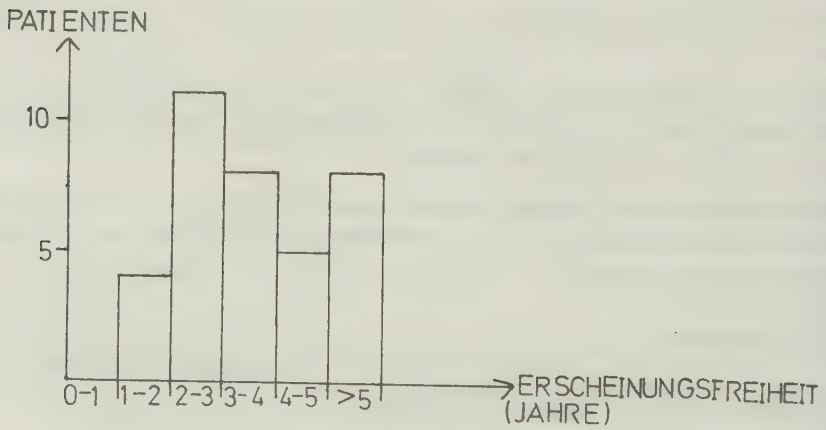


Abb. 13: Malignes Melanom auf dem Boden einer M.c.p. Erscheinungsfreiheit der 36 lebenden Patienten (in Jahren).

Art der Therapie bei den 36 überlebenden Patienten:

Excision ohne Nachbestrahlung	10 Patienten
Strahlentherapie ohne Nachexcision	13 Patienten
Strahlentherapie und sofortige Excision des Bestrahlungsfeldes	13 Patienten

Stellt man zur Bewertung der einzelnen Therapiearten die Erscheinungsfreiheit fest, ergibt sich folgendes Bild:

Excision ohne Nachbestrahlung:(10 Fälle)

4 Fälle seit mehr als 12 Monaten erscheinungsfrei
4 Fälle seit mehr als 24 Monaten erscheinungsfrei
2 Fälle seit mehr als 36 Monaten erscheinungsfrei

Die Beobachtungszeit ist bei den rein chirurgisch behandelten Patienten noch relativ kurz.

Strahlentherapie ohne Nachexcision: (13 Fälle)

Erscheinungsfreiheit besteht:

in 4 Fällen seit mehr als 24 Monaten
in 4 Fällen seit mehr als 36 Monaten
in 2 Fällen seit mehr als 48 Monaten
in 3 Fällen seit mehr als 60 Monaten

wobei die kürzeste Erscheinungsfreiheit 24 Monate und die längste 82 Monate beträgt.

Strahlentherapie und sofortige Excision des Bestrahlungsfeldes (13 Fälle)

Erscheinungsfreiheit besteht:

in 3 Fällen seit mehr als 24 Monaten
in 2 Fällen seit mehr als 36 Monaten
in 3 Fällen seit mehr als 48 Monaten
in 5 Fällen seit mehr als 60 Monaten

wobei die kürzeste Erscheinungsfreiheit 28 Monate und die längste 79 Monate beträgt.

2 Fälle sind besonders interessant:

I.: Bestrahlung des Primärtumors mit sofortiger Excision des Bestrahlungsfeldes, Auftreten von Metastasen nach 11 Monaten. Die Weiterbehandlung geschieht operativ, es besteht Erscheinungsfreiheit nach Wiederbehandlung seit 34 Monaten.

II.: Excision (ohne Nachbestrahlung) des Primärtumors, Auftreten von Metastasen nach 24 Monaten. Die Weiterbehandlung geschieht operativ, es besteht Erscheinungsfreiheit nach Wiederbehandlung seit 13 Monaten.

Die folgende Abbildung verdeutlicht den Zeitpunkt, zu dem die 20 Patienten - in allen Fällen war es zu Metastasen gekommen - ad exitum kamen.

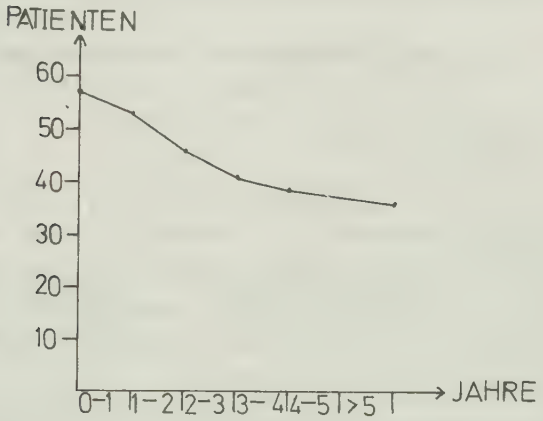


Abb. 14: Malignes Melanom auf dem Boden einer M.c.p. Sterbekurve (20 der 56 Patienten verstarben bisher an Melanom-Metastasen. Nicht berücksichtigt sind die 9 Patienten, die an anderer Ursache gestorben sind.

X. Malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa in der Literatur

10.1. Häufigkeit malignes Melanom und Melanosis circumscripta praecancerosa

Maligne Melanome machen 0,9 - 2,0 % aller malignen Tumoren aus (54, 58). Nach KORTING rechnet man mit einer Melanomfrequenz von etwa 1,8 auf 100.000 Einwohner. Innerhalb des Krankengutes der Klinik an malignen Tumoren machen die malignen Melanome etwa 3 % aus (54).

Nach MIESCHER, in Anlehnung an DUBREUILH, können maligne Melanome entstehen:

1. aus einem Naevus
2. aus einer M.c.p.
3. auf unverändert erscheinender Haut (Mélanome d'emblée)

Der Anteil, den die einzelnen Erscheinungen als Ausgangspunkt eines Melanoms einnehmen, ist im Laufe der Zeit sehr verschieden angegeben worden. Zuerst war man der Meinung, daß besonders der Naevus als Vorläufer des Melanoms zu bewerten ist (86).

MIESCHER gibt den prozentualen Anteil mit 43 %, TAPPEINER mit 53 % und HERZBERG mit 60 % an.

Neuere Arbeiten weisen darauf hin, daß die M.c.p. doch häufiger als bisher vermutet als Ausgangspunkt des malignen Melanoms angesehen werden muß (GARTMANN, KORTING). Es werden Prozentzahlen von 50 - 80 % angegeben (BECKER, FRIEDERICH, GARTMANN, GERTLER, SCHUERMANN).

Bei einer histologischen Untersuchung von 231 Melanomen entwickelten sich 164 aus einer M.c.p. und nur 30 im Bereich eines Naevuszellnaevus, wobei GARTMANN feststellte, daß bei dem scheinbar aus einem Naevuszellnaevus hervorgegangenen Melanom histologisch stets auch epidermale Veränderungen feststellbar waren, die morphologisch der M.c.p. in ihrer gesamten Variationsbreite entsprachen.

MISHIMA schreibt (1967): "Das maligne Melanom entwickelt sich aus einer M.c.p.".

Die Häufigkeit der Malignisierung einer M.c.p. wird ebenfalls immer mehr mit steigenden Zahlen bedacht. Während GERTLER die M.c.p. noch als fakultatives Praemelanom auffaßt, sehen GANS und STEIGLEDER sie als eine Sonderform des Melanoms an und nennen es daher "praemaligne Melanose". LUTZ und auch MASCARO sind der Meinung, daß die M.c.p. in jedem Falle eine maligne Umwandlung erfährt, allerdings oft erst nach langer Latenzzeit.

10.2. Latenzzeit Melanosis circumscripta praecancerosa und malignes Melanom

Der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten einer M.c.p. und ihrer malignen Entartung wird allgemein mit Monaten bis Jahrzehnten angegeben (117). BATTISTA nennt ein Intervall von 1 - 30 Jahren, SCHUERMANN von 1 - 64 Jahren. GARTMANN beobachtete eine beginnende Malignisierung bereits nach 4 Wochen.

Die M.M.-Fälle der Münchener Klinik hatten eine durchschnittliche Latenzzeit von 14,5 Jahren. Diese Angaben liegen im Bereich der Zahlen von MIESCHER mit 10 Jahren und HERZBERG mit 13 Jahren. Bei SCHUERMANN's Beobachtungen hatte die Hälfte aller Fälle nach 10 Jahren, 3/4 aller Fälle nach 15 Jahren das maligne Stadium erreicht. Beachtlich höher liegen die Durchschnittswerte bei FISCHER mit mehr als 25 Jahren. Er gibt außerdem ein Durchschnittsalter seiner Patienten von 51,6 Jahren an; die Melanom-Fälle der Münchener Klinik haben einen höheren Wert mit 59,6 Jahren. Die kürzeste Latenzzeit gibt REESE mit 5 Jahren an, wobei es sich aber fast ausschließlich um Fälle im Bereich der Konjunctiva handelt.

10.3. Symptome der Malignisierung

Die maligne Umwandlung der M.c.p. spielt sich nicht im Verborgenen ab, sie gibt sich vielmehr auch klinisch durch eine Reihe von Symptomen zu erkennen (102).

Unterschiedliche Auffassungen bestehen, wieviele dieser Symptome notwendig sind, um eine maligne Umwandlung zu verifizieren. So schreibt HELLRIEGEL: "Bei raschem Wachstum einer M.c.p. muß an eine maligne Entartung gedacht werden." Bei THIES ist Übergang in ein malignes Melanom gegeben bei protuberierendem Wachstum schwärzlicher oder fleischfarbener Erscheinungen im Herd selbst oder in der Randzone.

Die meisten Autoren sehen aber in dem Zusammentreffen mehrerer Malignitätszeichen den Übergang bzw. den bereits vollzogenen Übergang in ein malignes Melanom.

Als suspekt sind folgende Anzeichen zu werten (FRIEDERICH, GARTMANN)

1. Plötzlich einsetzendes rapides Wachstum, flächenhaft, meist aber vertikal, knotig protuberierend, dabei zunehmende Konsistenz.
2. Veränderung in der Pigmentierung, Zunahme der Farbintensität in Richtung blauschwarz oder schwarz.
3. Veränderung in der Oberflächenbeschaffenheit, Schuppen- und Krustenbildung, unregelmäßige Höckerung der Oberfläche.
4. Blutungs- und Zerfallsneigung, große Vulnerabilität, Erosions-, Ulcerations- und Sekretionsneigung.
5. Juckreiz.
6. Bildung eines entzündlichen roten Randsaumes.
7. Fehlen oder Ausfall der Behaarung.

Zu Punkt 2 ist zu bemerken, daß neben einer Verdunkelung des Herdes auch eine Aufhellung einzelner Bezirke im Bereich des Fleckens beobachtet wird.(An der Münchener Klinik von 65 Fällen 7 mal mit Sicherheit, 3 Fälle waren unsicher).

Einige Autoren werten als weiteres Malignitätszeichen das Auftreten partieller Pigmentfreiheit oder Pigmentarmut innerhalb eines Tumors (38, 63, 122).

GERTLER betont, daß diese Malignitätszeichen zusammengehören, wobei lediglich das knotige, knollige protuberierende Wachstum schon allein als sicheres Zeichen für ein Melanom gelten muß.

Die Bildung eines entzündlichen roten Randsaumes wurde bisher von FRIEDERICH in einem Fall beschrieben und konnte bei der eigenen Auswertung nicht beobachtet werden

Der Verlauf eines malignen Melanoms auf dem Boden einer M.c.p. soll sich nicht von dem der anderen Melanome unterscheiden (122).

10.4. Klinik des malignen Melanoms auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa

Klinisch ist das Auftreten des malignen Melanoms auf einer M.c.p. dadurch gekennzeichnet, daß im Bereich oder außerhalb des melanotischen Fleckens eine Verdichtung, Vorwölbung, Tumorbildung entsteht. Der Tumor kann einzeln oder multipel auftreten (108). Meist präsentiert er sich als prominenter, knolliger, kugeliger oft flachhöckeriger Tumor von dunkelblauer bis schwarzer Farbe mit glatter, spiegelnder, manchmal im Zentrum verkrusteter oder geschwüriger Oberfläche. Die Konsistenz ist mäßig, derb oder prall elastisch. Sie erreichen meist Erbs- bis Kirschgröße. SCHUERMANN beobachtete Tumoren bis Apfelgröße. Sie können ganz oder teilweise pigmentfrei sein (38, 63, 122), an den Füßen ist eine Pigmentarmut häufiger beobachtet worden (MIESCHER).

Interessant sind die Fälle, bei denen das Melanom im Bereich der Nägel entsteht. Hier kann man praktisch keine praecanceröse Phase unterscheiden; beobachtet man einen schwarzen Rand an der Wurzel des Nagels, besteht das Melanom bereits und seine Entwicklung ist rapid (DUBREUILH).

10.5. Alters- und Geschlechtsverteilung, Lokalisation

Die Literatur läßt keine umfassenden Aussagen über Altersaufbau, Geschlechtsverteilung und Lokalisation bei Melanomen auf dem Boden einer M.c.p. zu, da beinahe alle Melanomstatistiken entweder M.c.p.-Fälle oder Melanomfälle auf dem Boden einer M.c.p. zusammenziehen oder aber die Statistiken, die drei genetisch verschiedenen Melanome - 1. aus einem Naevus, 2. aus einer M.c.p. und 3. auf unverändert erscheinender Haut - gemeinsam auswerten.

Will man die Fälle von DUBREUILH bezüglich der Lokalisation der Melanome auswerten, gibt es zu berücksichtigen, daß sich 28 davon bereits im Tumorstadium befanden. Trotzdem läßt sich feststellen, daß 28 der 35 Fälle im Gesicht lokalisiert waren, 2 am Stamm und 5 an den Extremitäten.

Von den 65 M.c.p.-Fällen, die SCHNEIDER beschrieben hat, waren bereits 25 zum Zeitpunkt der Diagnosestellung entartet. Von diesen 25 Melanomen waren 6 im Gesicht, 12 am Stamm und 7 an den Extremitäten lokalisiert.

Die 10 Melanom-M.c.p.-Fälle von CLARK teilen sich bezüglich der Lokalisation wie folgt auf: 6 Fälle im Bereich des Gesichts, 2 im Bereich der Extremitäten und 2 am Stamm.

Die 65 Melanom-M.c.p.-Fälle der eigenen Auswertung hatten folgende Lokalisation: Kopf (28), Stamm (22), Extremitäten (15).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das maligne Melanom auf dem Boden einer M.c.p. seine bevorzugte Lokalisation im Gesicht hat. Die wechselnden absoluten Zahlen der Melanomfälle im Bereich des Stammes und der Extremitäten lassen keine unbedingte Vorrangigkeit erkennen, wobei jedoch zu beachten ist, daß bei den zwei zahlenmäßig größten Auswertungen (1. SCHNEIDER, 2. eigene Auswertung) die Melanome auffallend häufiger am Stamm als an den Extremitäten auftreten.

Bezüglich der Geschlechter sind ebenfalls nur bedingte Aussagen möglich. Bei den 10 Melanom-Fällen von CLARK waren 4 weiblichen und 6 männlichen Geschlechts. Bei den Auswertungen von DUBREUILH und JUSTITZ - hier handelt es sich wiederum um Statistiken, die sowohl M.c.p.- als auch Melanom-Fälle auf dem Boden einer M.c.p. zusammenfassen - ist das weibliche Geschlecht unwesentlich bevorzugt. Die eigene Auswertung zeigt eine beinahe doppelt so große Melanomhäufigkeit bei den Frauen gegenüber den Männern. Aussagen, die auf eine relativ häufigere Malignisierung der M.c.p. bei einem Geschlecht schließen lassen, sind nicht zu finden.

Die eigene Auswertung ergibt dazu, daß die Umwandlung in ein Melanom anteilsmäßig zum Vorkommen der M.c.p. bei beiden Geschlechtern gleich häufig erfolgt, d.h. eine relativ häufigere Malignisierung bei einem bestimmten Geschlecht erfolgt ebenfalls nicht.

Als Durchschnittsalter der Melanompatienten gibt FISCHER 51,6 Jahre an, aus CLARK's Angaben läßt sich ein Durchschnittsalter von 63,5 Jahren berechnen, das der eigenen Auswertung beträgt 59,6 Jahre.

Sowohl bei CLARK als auch in der eigenen Auswertung tritt die maligne Umwandlung bei den Männern früher ein als bei den Frauen.

10.6. Therapie von malignem Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa

10.6.1. Probeexcision

Waren sich bei der M.c.p. die Autoren bezüglich einer Probeexcision noch nicht einig, so besteht im Falle des malignen Melanoms auf dem Boden einer M.c.p. beinahe einhellige Meinung gegen eine Probeexcision (15, 23, 86, 116, 123). Die fatalen Folgen, die eine Probeexcision bzw. Teilexcision haben kann, schildern DICHTL und auch MIESCHER u. Mitarb. In den Beschreibungen von DICHTL handelt es sich um insgesamt 9 Melanome, die probeexcidiert wurden. Einige Tage bzw. Wochen später erfolgte jeweils radikalste Excision des Tumors mit Lymphknotenausräumung, alle 9 Fälle kamen ad exitum.

Den gleichen Erfolg zeigten 8 von MIESCHER u. Mitarb. beschriebene Fälle, bei denen probe- und teilexcidiert bzw. ausgekratzt wurde.

Die Einstellung gegen eine Probeexcision wird von vielen amerikanischen Autoren nicht geteilt. Sie gehen davon aus, daß wegen der Wichtigkeit einer gesicherten Diagnose, wann immer möglich, eine Probeexcision zur histologischen Überprüfung gemacht werden soll (EPSTEIN, LEVER).

EPSTEIN u. Mitarb. stellen in eigenen Untersuchungen fest, daß selbst in Fällen, in denen die endgültige totale Entfernung des Melanoms erst eine Woche nach der Probeexcision erfolgte, auch nach 5 bzw. 10 Jahren keine Metastasierung zu beobachten war.

10.6.2. Strahlentherapie

An den Beginn jeglicher Überlegung über den Vorzug bzw. den Nachteil einer Therapieart bei der Behandlung der Melanome sollte man die Bemerkung von CHAOUL und Mitarb. setzen, die die Bösartigkeit der Melanome erklärt: "Voraussetzung für jede Behandlung des malignen Melanoms ist die Berücksichtigung gewisser pathologisch-anatomischer Eigentümlichkeiten. Zu diesen gehört einerseits der lockere Zusammenhang der Geschwulstzellen, somit eine außerordentliche Fähigkeit infiltrativen Wachstums, und andererseits der Gefäßreichtum, der besonders leicht Verletzungsmöglichkeiten bietet. Diese anatomischen Eigenschaften erklären das klinische Verhalten der Melanome: ihre

Bösartigkeit und die große Neigung zu frühzeitiger und ausgedehnter Metastasenbildung." Auf die Wichtigkeit dieser Überlegungen wird auch von neueren Autoren immer wieder hingewiesen (53, 62, 85, 121).

Bis zur Einführung der Röntgen-Nahbestrahlung durch CHAOUL (1936) waren die Erfolge bei der Behandlung der Melanome mit Röntgenstrahlen als schlecht zu bezeichnen; aus diesem Grunde wurden die Melano zu dieser Zeit von einigen Autoren als strahlenrefraktär bezeichnet Mit der CHAOUL'schen Nahbestrahlung gelang es dann, an den Krankheitsherd genügend hohe Dosen heranzubringen, ohne die gesunde Umgebung, was bei den herkömmlichen Verfahren meist der Fall war, zu schädigen. Die Erfolgsstatistiken strahlenbehandelter Melanome aus der folgenden Zeit wurden dann auch als gut bezeichnet (12, 125). In der Folgezeit wird die CHAOUL'sche Nahbestrahlung durch die fraktionierte Oberflächentherapie mit dem Dermopan-Gerät abgelöst. Die Oberflächentherapie hat zum einen den Vorteil, daß die zu verabreichenden Dosen nicht mehr so hoch sind wie bei der Nachbestrahlung, zum anderen lassen sich auch großflächigere Herde ohne Überschneidung bestrahlen.

Bis weit in die Fünfzigerjahre wird die Röntgentherapie bei Melanomen als die Therapie der Wahl angesehen (50, 51, 71, 85, 95), vor der Excision der Melanome wird noch ausdrücklich gewarnt (HESS).

In den folgenden Jahren macht sich der Einfluß amerikanischer Autoren bemerkbar, die zum größten Teil die Strahlentherapie ablehnen. Die unbedingte Forderung einer Strahlenbehandlung wird zu Gunsten einer von Lokalisation und Alter abhängigen Strahlentherapie abgelöst. So zieht man heute nur noch bei notwendigen großflächigen Eingriffen, besonders bei älteren Patienten, eine Strahlenbehandlung vor (118).

Zu einer kritischen Stellungnahme gegenüber der Strahlentherapie mögen auch die Arbeiten der letzten Jahre geführt haben, die sich mit der Strahlenresistenz der Tumorzellen befassen (RHODE, 1964; WISKEMANN u. Mitarb., 1964).

So konnten WISKEMANN u. Mitarb. nachweisen, daß menschliches malignes Melanomgewebe bis zu einer Gesamtdosis von 12.000 R und auch bis 17.500 R in vivo einzeitig bestrahltes Gewebe des Harding-Passey-Mäusemelanoms in der Gewebekultur noch auswachsen kann.

RHODE vermutet eine primäre Schädigung der durchstrahlten Melanome hauptsächlich nur in den gefäßnahen Melanombezirken, während solche Melanomzellkolonnien, welche gefäßferner günstigere Bedingungen zum Überleben hatten, vermutlich durch die Strahlenfibrosierung eingeschlossen werden und dann so lange überleben, bis sie durch neuerlichen Anschluß an die Zirkulation, also etwa durch Einsprossung von Gefäßen, wieder Gelegenheit zur Metastasenbildung finden.

Nach GERTLER u. GARTMANN werden bei der Bestrahlung nur die oberflächlichen Teile des Tumors mit Sicherheit irreversibel geschädigt, während der Grad der Schädigung der tiefer gelegenen Partien geringer, eventuell sogar unzureichend ist. Histologisch kann man die graduelle Verschiedenheit der Zellschädigung deutlich beobachten. Im oberen Teil des Tumors erkennt man mehr oder minder schwere degenerative Veränderungen der Zellen, besonders ihrer Kerne, in den tiefen Anteilen erscheinen die Zellen noch nach Verabfolgung von insgesamt 15.-18.000 R nach CHAOUL ihrem Aussehen nach weitgehend intakt, wenn auch anzunehmen ist, daß ihre Vitalität erheblich beeinträchtigt ist.

10.6.3. Chirurgische Behandlung

10.6.3.1. Excision

Die Entfernung des malignen Melanoms mit dem Messer wurde nach den anfänglichen Mißerfolgen mit der Strahlenbehandlung besonders in Amerika praktiziert (13), wobei aber die Erfolge auch nicht besonders gut waren. So berichtet CLEAVE (1929) von 15 Melanompatienten, von denen nur 5 die 5-Jahresgrenze überlebten, in einer weiteren Statistik erreichen sogar von 18 Patienten nur 2 die 5-Jahresgrenze.

Spätere Statistiken amerikanischer Literatur zeigen bessere Ergebnisse, so haben VOGLER u. Mitarb. nach 5 Jahren Symptomfreiheit bei 41 % und nach 10 Jahren noch bei 31 % der Patienten. BECKER berichtet bei 53 histologisch gesicherten Melanomfällen über noch bessere Ergebnisse. Auffallend bei den amerikanischen Autoren ist eine gewisse Radikalität im chirurgischen Vorgehen, die meisten fordern die en bloc-Entfernung der Lymphwege und regionären Lymphknoten (BECKER). Auch die Amputation wird bei an Extremitäten lokalisierten Melanomen postuliert.

Der großzügigen chirurgischen Entfernung des Melanoms wird heute auch von den deutschsprachigen Autoren der Vorzug gegenüber der Strahlenbehandlung gegeben (DICHTL, GARTMANN, GERTLER, HALTER, KORTING, THIES).

Die Totalexcision des Primärherdes soll weit und tief im Gesunden - dreidimensional 5 cm im Gesunden wenn möglich - erfolgen, unter Mitnahme der tiefen Fascie (GERTLER), wobei jede Traumatisierung vermieden werden muß (MIESCHER). Einen wichtigen Vorteil gegenüber der Strahlenbehandlung sieht man in der histologischen Sicherung der Diagnose. So weist FISCHER darauf hin, daß oft nicht mehr als 50 % der klinisch als Melanome diagnostizierten Fälle histologisch bestätigt werden können. Aus dieser Tatsache lassen sich die guten Statistiken der Strahlentherapie verstehen.

Dem erwähnten radikalen Vorgehen wird von den deutschen Therapeuten nicht entsprochen, auch ist man sich über die prophylaktische Ausräumung der regionären Lymphknoten nicht einig. Während THIES die gleichzeitige Lymphknotenausräumung ablehnt, befürwortet sie DICHTL mit Hinweis auf amerikanische Autoren, die in 50 % aller klinisch unauffälligen Lymphknoten histologisch dennoch Metastasen gefunden haben.

10.6.3.2. Elektrochirurgie

MIESCHER sieht den Vorteil der Elektrochirurgie in der Zerstörung des Geschwulstgewebes ohne mechanische Schädigung und in der Fixierung jeder einzelnen Zelle an Ort und Stelle. MIESCHER hat einen Teil der röntgenbestrahlten Melanome nach Ablauf der entzündlichen Strahlenreaktion elektrochirurgisch entfernt. Die Heilungsquote wurde dadurch aber nicht verbessert (SCHIRREN, WISKEMANN u. Mitarb.).

In der neueren Literatur erwähnt lediglich KORTING die Möglichkeit der elektrochirurgischen Entfernung maligner Melanome.

10.6.4. Chemotherapeutische Verfahren

Neben der Strahlen- und der chirurgischen Therapie fehlt es nicht an Versuchen, dem malignen Melanom mit anderen Verfahren wirkungsvoll zu begegnen. Es handelt sich hier hauptsächlich um chemotherapeutische Methoden, denen aber allen bisher der durchschlagende Erfolg verwehrt blieb.

So hat die Gabe von Zytostatica keine Erfolge gebracht und eine zytostatische Therapie wird heute allgemein abgelehnt (DICHTL, GARTMANN, KORTING, WERNSDOERFER).

BRAUN-FALCO u. BURG stellen fest, daß Zytostatica im Stadium I als alleinige therapeutische Maßnahme nicht indiziert sind, erwähnen aber ihre Anwendung bei Melanom-Metastasen, zumal die operativen und strahlentherapeutischen Methoden nur eine begrenzte Anwendbarkeit haben.

Mehr Beachtung kann man der von CREECH u. Mitarb. entwickelten regionalen Durchströmungstechnik bei an den Extremitäten lokalisierten Melanomen beimessen. Bei dieser Methode wird Phenylalanin-Lost-2 mg bzw. weniger je kg Körpergewicht - mittels eines extracorporalen Kreislaufs während einer Stunde zugeführt (A. und V. femoralis bzw. A. und V. iliaca externa). Es kommt im Laufe der Zeit zu einer mehr oder weniger vollständigen Rückbildung der Melanome. Bei einem Krankengut von 182 Patienten wurde bisher bei 44 % eine Vierjahresheilung beobachtet (KORTING).

Einen ähnlich guten Erfolg bei nur einem Patienten erzielte STRITZLER bei der intramuskulären, fraktionierten Injektion von Triethylen-Phosphoramid. Der Patient ist seit 4 Jahren beschwerdefrei.

Über Erfolge mit der Kryotherapie berichter SLADKOWITSCH bei einem Krankengut von 10 Patienten. Es handelt sich um eine Therapie mit CO_2-Eis (-78°C). Die Dauer der Nachkontrolle bewegt sich zwischen 3 Wochen und 10 Jahren, in dieser Zeit traten bei nur einem Patienten Metastasen auf.

Prognose der Melanosis circumscripta praecancerosa

DUBREUILH schreibt hinsichtlich der Prognose der M.c.p.: "Ihre Prognose muß als gut betrachtet werden, solange es sich noch um keinen Tumor handelt." Mit Blickrichtung auf die oft auffallend lange Bestandsdauer ohne jegliches Zeichen maligner Umwandlung schreibt er weiter: "Die Zahl derer, die sterben und Träger einer M.c.p. waren, dürfte beträchtlich sein, ohne daß sie sich jemals beunruhigt hätten."

Die M.c.p. wird hier bezüglich ihrer Prognose ganz klar vom malignen Melanom auf dem Boden einer M.c.p. getrennt und nur ihr allein wird eine gute Prognose gestellt. Zur Klärung der Frage, unter dem Gesichtspunkt der Prognose, ob die M.c.p. bei einem der Geschlechter häufiger maligne wird, geben die Zahlen von SCHNEIDER Auskunft. Bei den von ihm ausgewerteten 61 Fällen ist die Geschlechtsverteilung wie folgt: 1. Frauen: 39 (16); 2. Männer: 22 (13). Die Zahlen in den Klammern geben die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits im Stadium der malignen Umwandlung befindlichen Fälle an. Aus diesen Zahlen wird bei den Männern eine relativ um rund 20 % höhere Umwandlungsrate ersichtlich.

Die entsprechenden eigenen Zahlen - Frauen: 87 (43) und Männer 46 (22) lassen jedoch keine höhere relative Umwandlungsrate erkennen.

Bedeutsamer sind hier Überlegungen, die sich im Zusammenhang von Prognose und Lokalisation machen lassen (Auswertung der Zahlen von SCHNEIDER).

Lokalisation der M.c.p.	Zahl der Fälle insgesamt	davon entartet	%
Kopf	28	6	21 %
Stamm	14	12	85 %
Extremitäten	13	7	54 %

Eigene Zahlen zu dieser Überlegung gibt die Abbildung in 9.3.: Lokalisation mit Verteilung auf die Geschlechter.

Aus beiden Abbildungen läßt sich klar erkennen, daß eine Malignisierung der M.c.p. besonders häufig am Stamm stattfindet, auch bei den an den Extremitäten lokalisierten Fällen ist eine relativ häufigere maligne Umwandlung zu beobachten, wohingegen den hohen Prozentzahlen der im Gesicht lokalisierten M.c.p.-Fällen eine relativ geringere Melanomzahl gegenübersteht.

Hinweise, daß die an bestimmter Stelle lokalisierte M.c.p. schneller bzw. langsamer in ein malignes Stadium übertritt - woraus sich eine verschiedenartige zeitliche Prognose ableiten läßt, - werden vereinzelt gegeben.

So beschreibt REESE eine schnelle Umwandlung für die M.c.p. im Bereich der Konjunctiva. DE GRACIANSKY macht die gleiche Beobachtung bei der M.c.p. der Mundschleimhaut. Den schnellsten Übertritt ins maligne Stadium beschreibt DUBREUILH mit dem Hinweis, daß man im Bereich der Nägel keine präcanceröse Phase unterscheiden kann und daß, sobald dort ein Fleck beobachtet wird, bereits ein Melanom vorhanden ist. Schnelle Umwandlung schreibt man auch der M.c.p. an den Fußsohlen zu (MIESCHER). Im Gesicht dagegen dauert die maligne Umwandlung meist besonders lange (LEVER, MIESCHER).

In diesem Zusammenhang gehört auch die aus der eigenen Auswertung und aus der von CLARK bestätigte Feststellung, daß durchschnittlich die Malignisierung bei den Männern früher eintritt als bei den Frauen.

Zur Häufigkeit einer malignen Umwandlung gilt es nochmals festzuhalten, daß die prozentualen Zahlen neuerer Autoren steigen und daß einige Autoren sogar von einer 100%igen Umwandlung sprechen (LUTZ, MASCORO, MISHIMA), wobei viele M.c.p.-Träger diese Umwandlung nicht mehr erleben (DUBREUILH).

Die verschiedenen Therapiearten, ob mit dem Skalpell oder mit dem Bestrahlungsgerät, werden nach der Ansicht aller Autoren im Falle einer M.c.p., die keinerlei Zeichen einer malignen Veränderung zeigt, als gut bezeichnet. So berichten JUNG u. Mitarb. von einer 100%igen Heilung bei 17 Patienten, von denen 52,9 % schon seit mehr als 5 Jahren beobachtet werden. Hier waren drei verschiedene Therapiearten angewandt worden: 1. Operation (2), 2. Operation mit Nachbestrahlung (1), 3. alleinige Bestrahlung (14).

JARDAK berichtet von 21 M.c.p.-Fällen, die alle bestrahlt wurden. Hier konnten 20 Patienten, die teilweise schon über 10 Jahre beobachtet werden, geheilt werden. 1 Patient starb jedoch am Melanom nach 3 Jahren - auch hier hatte, wie bei den anderen 20 Fällen, die klinische und auch histologische Diagnose einwandfrei für eine M.c.p. gesprochen.

FRIEDERICH u. Mitarb. berichten von 31 operierten M.c.p.-Fällen. Bei 2 Patienten traten später Melanome auf, in dem einen Fall konnte

durch erneute Serienschnitte der damaligen Probeexcision festgestellt werden, daß die beginnende Melanomentwicklung bei der ersten histologischen Untersuchung im Schnitt nicht erfaßt war, in dem anderen Fall hat die histologische Untersuchung des nachträglich entfernten Gewebstückes ergeben, daß die M.c.p. nicht vollständig im Gesunden entfernt worden war.

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen zeigen ein gleich gutes Resultat, wobei hier aber berücksichtigt werden muß, daß nur etwa die Hälfte der Patienten zu regelmäßiger Nachkontrolle erscheint.

XII. Prognose des malignen Melanoms auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa

Dem malignen Melanom allgemein wird eine schlechte Prognose gegeben.

So gibt PACK eine Fünfjahres-Überlebenszahl bei 1190 M.M. im Stadium I von 40,5 % und im Stadium II von 14,1 %.

Bei den malignen Melanomen kennt man allgemein 3 Stadien (63).

Stadium I: Malignes Melanom ohne regionale Lymphknotenmetastasen.
Stadium II: Malignes Melanom mit regionalen Lymphknotenmetastasen.
Stadium III: Malignes Melanom mit disseminierten Metastasen in regionalen Lymphknoten und inneren Organen.

Für das maligne Melanom allgemein, d.h. ohne Auftrennung nach ihrer verschiedenen Genese, werden für die einzelnen Stadien verschiedene Überlebenszahlen gegeben, wobei als Kriterium allgemein eine fünfjährige Symptomfreiheit gewählt wird.

Stadium I: KEINING u. BRAUN-FALCO: 60-70 %
FISCHER: 50 %
Stadium II: KEINING u. BRAUN-FALCO: 20-25 %
FISCHER: 10 %
Stadium III: KEINING u. BRAUN-FALCO: unheilbar
FISCHER: unheilbar

Die Zahlen zeigen, daß die Prognose und der therapeutische Erfolg weitgehend vom jeweiligen Stadium des Melanoms zum Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängig ist (KALKOFF, KEINING u. BRAUN-FALCO, MIESCHER, SCHIRREN).

Dem malignen Melanom auf dem Boden einer M.c.p. wird jedoch von den meisten Autoren eine allgemein bessere Prognose ausgestellt, als dem M.M. anderer Genese (25, 47, 63, 65, 66, 73, 92). MISHIMA sieht einen derartig signifikanten Unterschied, daß er die Melanome in 2 Gruppen einteilt, ein mehr benignes "malignant melanocytoma", hierzu gehört auch das M.M. auf dem Boden einer M.c.p. und ein maligneres "malignant nevocytoma".

Demgegenüber geben FRIEDERICH u. Mitarb., HESS u. Mitarb. und auch WALTHER dem malignen Melanom auf dem Boden einer M.c.p. keine bessere Prognose.

Über die Therapieerfolge geben einige Statistiken Auskunft.

THIES berichtet von 54 M.M. auf dem Boden einer M.c.p., von denen 16 in Anlehnung an einen Naevuszellnaevus waren.

Zahl	Stad.I	symptomfrei	Metastasen	Verlauf	Stadium II
38	36	31, davon 10 3-6 Jahre	5 (3 im 1. Jahr)	2 erneut erscheinungsfrei 3 Jahre	2 (1 letal nach 6 Mon., 1 nach 9 Mon. erneut Met.
16	14	9, davon 3 mehr als 2 Jahre	5 (1 nach 2,2 Jahren)	4 letal innerhalb 3 Jahren	
54	50	40	10	5 insgesamt letal	

Sämtliche Patienten im Stadium I wurden chirurgisch behandelt nach vorheriger Vereisung des Tumors.

Auffallend ist hier, daß von 14 Patienten mit M.M. auf dem Boden einer M.c.p. in Anlehnung an einen Naevuszellnaevus 4 ad exitum kamen.

FRIEDERICH u. Mitarb. berichten von 28 M.M.-Fällen auf dem Boden einer M.c.p., von denen 7 im Stadium II waren, die alle einen letalen Ausgang hatten. Von den anderen 21 Fällen im Stadium I sind 20 zwischen 1 Jahr und 5 1/2 Jahren erscheinungsfrei, 1 bekam nach 2 Jahren Metastasen.

In allen 28 Fällen war kombiniert therapiert worden - Vorbestrahlung (4000-7000 R), Excision, Nachbestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 8000-12.000 R.

SCHREUS schreibt am Ende einer eigenen Zusammenstellung: "Es gibt keine Statistik echter Melanomalignome, ganz gleich ob radikal chirurgisch oder intensiv und modern radiotherapeutisch behandelt wurde, die im Erfolg zum Vergleich herangezogen werden könnte."

Die Auswertung der Melanomfälle der Münchener Klinik zeigt folgendes Bild: 65 Fälle, davon 9 (13,8 %) an anderer Ursache und 20 (30,7 %) an Metastasen verstorben:

Zahl	Stadium I	Symptomfreiheit	Metastasen	Verlauf Stadium II	
56	52	32, davon 20 zwischen 36 und 82 Monaten	19	17 letal; 2 erneut erscheinungsfrei seit 13 u. 34 Mon.	4 (1 nach 3, 1 nach 20, 1 nach 23 Monaten letal

In diesem Zusammenhang ist interessant, daß von den 4 M.M.-Fällen auf dem Boden einer M.c.p. in Anlehnung an einen Naevuszellnaevus 2 innerhalb 2 Jahren mit Metastasen ad exitum kamen. Die Beobachtungen von THIES werden damit bestätigt. Die hier angewandten Therapieverfahren wurden unter 9.7.: "Ergebnisse der Nachuntersuchungen" beschrieben.

Vergleicht man die einzelnen Therapieverfahren, die bei den Autoren der einzelnen Statistiken angewandt wurden, kommt zum Ausdruck, daß keiner Therapieart der unbedingte Vorzug gegeben werden kann (62). Auffallend in der eigenen Auswertung ist jedoch, daß von 22 Melanom-Fällen, die strahlenbehandelt und bei denen dann das Bestrahlungsfeld sofort excidiert wurde, 9 ad exitum kamen.

Inwieweit die Prognose zum M.M. auf dem Boden einer M.c.p. für die Geschlechter verschieden ist, läßt sich in der Literatur nicht feststellen, die einzige derartige Statistik, die eine Geschlechtertrennung aufweist, ist die von CLARK; sie hat aber nur einen Gesamtumfang

von 10 Fällen. Nimmt man die eigene Auswertung, stellt man fest, daß von den 20 Fällen, die ad exitum kamen, 11 Männer waren, wobei aber berücksichtigt werden muß, daß das Gesamtverhältnis Frauen zu Männern wie 43 : 22 war, d.h. bei 50 % aller Melanomfälle auf dem Boden einer M.c.p. bei den Männern kam es zu letalem Ausgang, während es bei den Frauen nur 20 % waren. Hier scheint die Prognose für das weibliche Geschlecht erheblich günstiger zu sein als für das männliche.

Die Melanomprognose bezogen auf das Alter der betroffenen Patienten ist nach KORTING im höheren Alter günstiger.

LEVER erwähnt, daß von den Melanompatienten, die älter als 60 Jahre waren, nach 5 Jahren noch 57 % lebten, wohingegen bei den Patienten unter 40 Jahren zum gleichen Zeitpunkt nur noch 21 % lebten.

DUBREUILH und MIESCHER sehen bei den an den Extremitäten lokalisierten Melanomen auf dem Boden einer M.c.p. eine schnellere maligne Entwicklung mit größerer Metasierungstendenz. Dieser Auffassung steht die eigene Auswertung konträr entgegen, denn bei 15 Melanomen auf dem Boden einer M.c.p. fand nur in einem Fall eine Metastasierung statt; dieser Fall kam auch ad exitum.

Der erwähnte relativ gutartige Verlauf bei Melanomen auf dem Boden einer M.c.p. im Gesicht (BATTISTA, DUBREUILH, LEVER, MIESCHER) kann mit eigenen Ergebnissen nur insoweit bestätigt werden, als die "Heilungsergebnisse" die durchschnittlichen Erfolgsziffern erreichen, denn von 28 dort lokalisierten Melanomen auf dem Boden einer M.c.p. kamen immerhin 9 ad exitum, wobei wieder auffällt, daß von 8 bei den Männern gesehenen Melanomen 5 zu einem letalen Ausgang führten.

Die beachtenswerteste Aussage bezüglich Prognose und Lokalisation ist aber bei am Stamm lokalisierten malignen Melanomen auf dem Boden einer M.c.p. zu machen. In der eigenen Auswertung gingen von insgesamt 22 Fällen 10 letal aus, d.h. beinahe 50 %; Vergleichszahlen aus der Literatur lassen sich nicht geben.

XIII. Zusammenfassung

Die Erstbeschreibung dieses Krankheitsbildes stammt von HUTCHINSON (1890). DUBREUILH (1912) gab ihm den Namen "Melanosis circumscripta praecancerosa (M.c.p.).

Unter den Begriff der Praecancerose, zu dem auch die M.c.p. zählt, fallen Hautveränderungen, von denen man aus klinischer Erfahrung weiß, daß sie mit einer bestimmten Regelmäßigkeit in bösartige Geschwülste übergehen.

Die M.c.p. hat seit DUBREUILH eine sich stets wandelnde nosologische Eingruppierung erfahren, meist mit der Absicht, in der Terminologie die mehr gutartige bzw. bösartige Prognose erkennen zu lassen.

Gegenstand dieser Arbeit ist - unter Auswertung von M.c.p.-Fälle der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München von 1955 - 1970 und unter Auswertung der malignen Melanom-Fälle auf dem Boden einer M.c.p. der gleichen Klinik im Zeitraum 1963 - 1969 - einen Versuch der Prognose zur M.c.p. und zum malignen Melanom auf dem Boden einer M.c.p. zu geben.

Es werden die histologischen Arbeiten über die M.c.p. aus dem letzten Jahre erwähnt; die lichtmikroskopische Beschreibung erfolgt in Anlehnung an GARTMANN, die elektronenmikroskopische in Anlehnung an MISHIMA.

In der Zeit von 1955 - 1970 wurden an der Münchener Klinik 68 M.c.p.-Fälle registriert; es handelte sich um 44 Frauen und 24 Männer, woraus sich ein Verhältnis von beinahe 2 : 1 zu Gunsten des weiblichen Geschlechts errechnen läßt. Das Durchschnittsalter beträgt 59,2 Jahre; die M.c.p. ist somit eine Erscheinung des höheren Alters.

Die M.c.p.-Herde waren folgendermaßen lokalisiert: Kopf 86,8 %, Extremitäten 10,3 %, Stamm 2,9 %. Bevorzugte Lokalisation der M.c.p. im Bereich des Kopfes ist die Region um und oberhalb des Jochbogens. Die M.c.p. ist bei den Geschlechtern mit gleichen Anteilen auf Kopf, Extremitäten und Stamm verteilt.

Die M.c.p. bestand zum Zeitpunkt der Diagnosestellung durchschnittlich 10 Jahre, ihre durchschnittliche Flächenausdehnung betrug 1,5 x 1,5 cm.

66 der 68 M.c.p. wurden strahlenbehandelt, 2 wurden excidiert. 34 der 68 behandelten Patienten werden regelmäßig nachkontrolliert, die Heilungsergebnisse sind gut. Die Beobachtungszeit liegt zwischen 1 und 10 Jahren.

Die M.c.p. wird heute nach allgemeiner Auffassung nicht mehr als seltene Krankheit angesehen.

Eine Zusammenfassung der in der Literatur beschriebenen M.c.p.-Fälle läßt eine noch größere Bevorzugung des weiblichen Geschlechts erkennen. Die durchschnittliche Bestandsdauer wird in der Literatur mit 14 Jahren angesehen.

Differentialdiagnostisch werden Verruca seborrhoica senilis, Basaliome, flache Bowen-Herde, Lentigo senilis, oberflächliches Melanom und der Naevus pigmentosus ausgeschlossen.

Die Fähigkeit zur Selbstheilung der M.c.p. wird erwähnt, von einer partiellen Regression, die bei SCHNEIDER erwähnt wird, wird berichtet.

Die einzelnen Therapiemöglichkeiten bei der M.c.p. werden aufgezählt, wobei heute chemische Methoden und die Vereisung abgelehnt werden.

Die guten Erfolge der Strahlenbehandlung und auch der chirurgischen Behandlung werden dargestellt. SCHUERMANN und auch SCHREUS sprechen die Möglichkeit des Abfräsens bei der M.c.p. an.

Es werden weiterhin 65 Melanomfälle ausgewertet, von denen 56 auf dem Boden einer M.c.p. entstanden waren, bei 5 Fällen handelte es sich um eine M.c.p. mit für ein malignes Melanom suspekten Anteilen und in 4 Fällen um ein malignes Melanom auf klinisch erkennbarer M.c.p. im Bereich eines Naevuszellnaevus. Die 65 Fälle wurden bei 43 Frauen und 22 Männern beobachtet. Dieses Zahlenverhältnis entspricht dem der M.c.p.-Fälle der Münchener Klinik.

In 3 der 65 M.M.-Fälle war es zu dessen Entwicklung im Anschluß an eine Gravidität gekommen.

Das Durchschnittsalter liegt bei den Melanomfällen mit 62 Jahren um 3 Jahre höher als bei den M.c.p.-Fällen. Auffallend ist, daß ein M.M. auf einer M.c.p. bei den Männern durchschnittlich 7 Jahre früher als bei den Frauen beobachtet wird.

Die 65 M.M.-Fälle verteilen sich wie folgt: Kopf 43,1 %, Stamm 33,8 %, Extremitäten 23,1 %.

Eine Gegenüberstellung der Lokalisationsstellen von M.c.p. und M.M. auf dem Boden einer M.c.p. macht deutlich, daß eine Malignisierung der M.c.p. besonders häufig am Stamm beobachtet wird, während sie an Extremitäten und am Kopf relativ nicht so häufig ist. Bezogen auf die Geschlechter läßt sich feststellen, daß bei den Frauen die Melanome am Kopf relativ häufiger vorkommen, als bei den Männern, das gleiche gilt für die Melanome im Bereich der Extremitäten. Dagegen werden die am Stamm lokalisierten Melanome bei den Männern relativ doppelt so oft festgestellt.

Die Hauterscheinungen am Ort des Primärherdes haben bei den Melanomfällen eine durchschnittliche Bestandsauer von 14,5 Jahren. Die Flächenausdehnung beträgt durchschnittlich 2,6 x 2,4 cm und ist somit erheblich größer als bei den M.c.p.-Fällen.

Bei rund 1/5 der M.M.-Fälle wurde ein bestehendes Melanom als Nebenbefund diagnostiziert.

Als Initialsymptome für die Melanomentstehung wurde angegeben (65 Fälle): Zunahme an Fläche (53), Zunahme an Erhabenheit (55), Dunklerwerden des Farbtons (46), Weißlichwerden einzelner Bezirke (7), erosive-ulceröse Veränderung (24), Auftreten von Satelliten-herden (6), Blutung (33).

Bei den meisten Patienten wurde eine Kombination dieser Symptome festgestellt.

Die Therapieverfahren teilten sich folgendermaßen auf:
Excision ohne Nachbestrahlung (17), Excision und Nachbestrahlung (1), Strahlentherapie ohne Nachexcision (20), Strahlentherapie und sofortige Excision (25), Strahlentherapie und spätere Excision des Bestrahlungsfeldes (2).

Von 65 behandelten Patienten sind 20 an Melanom-Metastasen, 9 an anderer Ursache verstorben, 36 zur Zeit lebend. Die Metastasen traten durchschnittlich nach 13,5 Monaten auf.

2 Fälle waren besonders interessant:1. Bestrahlung des Primärtumors mit sofortiger Excision des Bestrahlungsfeldes, Auftreten von Metastasen nach 11 Monaten. Die Weiterbehandlung geschieht operativ,

es besteht Erscheinungsfreiheit nach Wiederbehandlung seit 34 Monaten. 2. Excision (ohne Nachbestrahlung) des Primärtumors, Auftreten von Metastasen nach 24 Monaten. Die Weiterbehandlung geschieht operativ, es besteht Erscheinungsfreiheit nach Wiederbehandlung seit 13 Monaten.

Es werden im Zusammenhang mit der Strahlenbehandlung der malignen Melanome auf dem Boden einer M.c.p. die Arbeiten von RHODE und WISKEMANN u. Mitarb. erwähnt. Letztere konnten nachweisen, daß menschliches malignes Melanomgewebe bis zu einer Gesamtdosis von 12.000 R und auch bis 17.500 R in vivo einzeitig bestrahltes Gewebe des Harding-Passey-Mäusemelanoms in der Gewebekultur noch auswachsen kann.

GERTLER u. GARTMANN konnten histologisch in den tieferen Anteilen eines Tumors noch weitgehend intakte Zellen nach Verabfolgung von insgesamt 15.000-12.000 R nach CHAOUL nachweisen.

Die Prognose der M.c.p. muß, sowohl bei der Strahlenbehandlung als auch bei der chirurgischen Behandlung, als gut bezeichnet werden, sofern sie noch nicht ins Stadium der malignen Umwandlung getreten ist. 34 der 68 M.c.p.-Fälle der Münchener Klinik werden regelmäßig nachkontrolliert, die Heilungsergebnisse sind gut. Die Literatur spricht von 100%iger Heilung.

Die relative Umwandlungsrate der M.c.p. in ein malignes Melanom ist in den eigenen Fällen für beide Geschlechter gleich.

Auffallend ist, daß eine maligne Umwandlung am Stamm besonders oft beobachtet wurde, weniger oft an den Extremitäten, relativ selten trat dieses Ereignis im Bereich des Kopfes ein.

Dem malignen Melanom auf dem Boden einer M.c.p. wird allgemein eine bessere Prognose gegeben als dem malignen Melanom anderer Genese.

Von 52 im Stadium I befindlichen malignen Melanomen der eigenen Auswertung sind 32 erscheinungsfrei mit einer Beobachtungszeit von 1 - 7 Jahren, bei 19 Patienten traten Metastasen auf, von denen 2 nach Wiederbehandlung erneut erscheinungsfrei sind. Von 4 im Stadium II befindlichen Melanom-Patienten kamen 3 ad exitum.

Interessant ist, daß von den 4 M.M.-Fällen auf dem Boden einer M.c.p. in Anlehnung an einen Naevuszellnaevus 2 innerhalb von 2 Jahren mit Metastasen ex exitum kamen. THIES macht die gleichen Beobachtungen an einer größeren Zahl von Fällen.

Nach eigenen Ergebnissen kann keinem Therapieverfahren unbedingt der Vorrang gegeben werden. Zu vermerken ist jedoch, daß von 22 Melanom-Fällen, die strahlenbehandelt und bei denen dann sofort excidiert wurde, 9 ad exitum kamen.

Eine Prognose für die Geschlechter kann dahingehend gegeben werden, daß von 22 Männern 11 ad exitum kamen, während es bei 43 Frauen nur 9 waren.

Von 15 M.M.-Fällen, die an den Extremitäten bkalisiert waren, kam nur einer ad exitum, von 22 am Stamm lokalisierten kamen 10 ad exitum, von 28 am Kopf lokalisierten kamen 9 ad exitum, 8 davon waren Männer.

Die verschiedenartige Prognose, die zum einen der Melanosis circumscripta praecancerosa und zum anderen dem malignen Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa gegeben werden muß, macht die steigende Bedeutung der Vorsorgeuntersuchung besonders deutlich.

XIV. Literaturverzeichnis

1. ADAIR, F.E.: Treatment of melanoma. Report of four hundred cases. Surg.etc. 21, 406-409 (1936)

2. ALLEN, A.C. and S. SPITZ: Histogenesis of Nevi and Malignant Melanoma.
Arch.Dermat.Syph. 69, 150-172 (1954)

3. AMADON, P.D.: Elektrocoagulation of the melanoma and it dangers. Surg.etc. 56, 943-946 (1933)

4. ANDREEV, V.: Zur Therapie des Melanoms (Aussprache).
Derm.Wschr. 152, 1397 (1966)

5. BATTISTA, G.: Die Hautmelanome.
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Erg.Werk III1, S. 557-567, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

6. BECKER, W.: Pitfalls in the diagnosis and treatment of melanoma.
Arch.Dermat.Syph. 69, 11-30 (1954)

7. BLOCH, B.: Zum Begriff und Wesen der Präcancerose.
Derm.Wschr.2, 1164-1171 (1930)

8. BLOCH, B.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten I, S. 531-533, Springer-Verlag Berlin 1927

9. BODE, H.G.: Die Behandlung des Melanoms.
Derm.Wschr. 144, 1064-1072 (1961)

BRAUN-FALCO, O. und G. BURG: Cytostatica und Immunosuppressiva in der Dermatologie.
Der Hautarzt 21, 391-397 (1970)

10. BRAUN-FALCO, O. und H. SCHOEFINIUS: Lentigo senilis
Hautarzt 7, 277-283 (1971)

11. BREUKMANN, H.: Über Melanome der Mundschleimhaut.
Derm.Wschr. 110, 36-40 (1940)

12. BULLO, E.: Risultati della radioterapia dei melanoblastomi.
Radiol.med. 26, 946-964 (1939)

13. CERIMELE, D.: Melanosis precancerosa circoscritta e melanoma maligno. A proposita un caso localizzato al pene.
G. ital. Derm. 105, 669-678 (1964)

14. CHANTRAINE, R.: Melanose de Dubreuilh et épithélioma pagétoide.
Arch.beg.Dermat. 14, 120 (1958)

15. CHAOUL, H. und K. GREINEDER: Die Behandlung des malignen Melanoms mit der Röntgen-Nahbestrahlung.
Strahlentherapie 56, 40-49 (1936)

16. CLARK, W.H.: A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic behaviour.
Advances in Biology of Skin VIII, S. 621-647, Montagna, W. and F. Hu, Pergamon Press, New York 1966

17. CLARK, J.M.: Malignant melanomata. Some points in treatment and prognosis.
Austral.a. New Zealand J. Surg. 22, 8-13 (1952)

18. CORSI, H.: Three cases of mélanose circonscrite précancereuse
Prov.roy.Soc.Med.32, 261-263 (1939)

19. CREECH jr., O., R.F. RYAN and E.T.KREMENTZ: Treatment of melanoma by isolation-perfusion technique.
J.Amer.med.ass. 169, 339-343 (1959)

20. DARIER, J.: Dermatologie.
S.797, Medizinischer Verlag Hans Huber, Bern 1949

21. DEGOS, R.: Mélanose circonscrite précancéreuse de Dubreuilh
Dermatologie, S. 758-762, Flammarion, Paris 1964

22. DELBANCO, E.: Von den Formen der Hautcarcinome, den Präcancerosen und dem Reizkarzinom im allgemeinen.
Tung-Chi 8, 177-188 (1933)

23. DICHTL, K.: Das Melanomproblem aus chirurgischer Sicht.
Wien.med.Wschr.127, 677-682 (1967)

24. DUBREUILH, M.W.: De la mélanose circonscrite précancéreuse.
Annales de dermatologie, S. 129-151, 205-230 (1912)

25. DUVERNE, J., G. RIFFAT, R. BOUNAGME, H. VOLLE: Mélanose de Dubreuilh à dégénéreuse multiloculaire.
Bull.Soc.franç. Derm.Syph. 68, 259-261 (1961)

EPSTEIN, E., K. BRAGG and G. LINDEN: Biopsy and Prognosis of Malignant Melanoma.
Year Book of Dermatology, S. 221-222, KOPF, A. and R. ANDRADE, Year Book medical Publishers 1970

26.FISCHER, H.: Zur Verlaufsweise des Melanoms.
Med. Welt 43, 2259-2263 (1962)

27.FOOS, G.: Mélanose de Dubreuilh.
Arch.berg.Dermat. 14, 119 (1958)

28.FRIEDERICH, H.C.: Operative Behandlung der Praecancerosen.
Hautarzt 14, 499-503 (1961)

29.FRIEDERICH, H.C.: Die Therapie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa.
Derm.Wschr. 148, 328-329 (1963)

30.FRIEDERICH, H.S., LIMBERGER u. W. NIKOLOWSKI: Beitrag zur Klinik, Diagnose und Therapie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa.
Strahlentherapie 108, 361-370 (1959)

31.FRIEDRICH, H. und H.J. SCHNEIDER jr.: Ergebnisse der operativen Behandlung der Melanosis circumscripta praeblastomatose Dubreuilh.
Med.Welt, N.F. 2495-2500 (1966)

32.FRÜHWALD, R.: Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh oder Epithelioma basocellulare pigmentosum.
Derm.Wschr. 140, 838-840 (1959)

33.GANS, O. und G.K. STEIGLEDER: Histologie der Hautkrankheiten.
S.399-401. Springer-Verlag, Berlin 1957

34.GARTMANN, H.: Besteht ein histologischer Unterschied zwischen der präblastomatösen Melanose und dem "activated junctional nevus" (Allen)? Ein Beitrag zur Entstehungsweise des Melanoms.
Hautarzt 13, 507-511 (1962)

35.GARTMANN, H.: Pigmentzellgeschwülste der Haut.
Haut- und Geschlechtskrankheiten, S. 738-740, BODE, H.G. und G.W.KORTING, Gustav-Fischer, Stuttgart 1970

36.GARTMANN, H.: Korreferat über Melanosis circumscripta problastomatosa.
Derm.Wschr. 148, 499-501 (1963)

37.GERTLER, W.: Praktische Dermatologie. Diagnostische und therapeutische Methoden.
S.324, Georg-Thieme-Verlag Leipzig, 1965

38. GERTLER, W.: Zur Frage der Entartung von Pigmentzellgeschwülsten der Haut infolge Einwirkung mechanischer Traumen.
Dtsch.Gesundh.Wo. 14, 2181-2186 (1959)

39. GERTLER, W.: Zur Therapie des Melanoms (Aussprache).
Derm.Wschr.152, 1397 (1966)

40. GERTLER, W. und H. GARTMANN: Behandlung des Melanoms und seiner Vorstufen.
Derm.Wschr. 136, 1109-1132 (1957).

41. GERTLER, W. und H. GARTMANN: Die Bedeutung des Traumas für die Entstehung des Melanoms. Bemerkungen zu einem Gutachten.
Berufsdermatosen 7, 239-256 (1959).

42. GERTLER, W. und T. THORMANN: Struktur und Dignität der Melanozytome.
Derm.Wschr.154, 889-900 (1968)

43. GLEAVE, H.: Prognosi in malignant melanoma.
Lancet 2, 658-659 (1929)

44. GOTTRON, H.A.: Präkanzerosen und Pseudopräkanzerosen.
Derm.Wschr. 147, 338-344 (1963)

45. GOTTRON, H. und W. SCHÖNFELD: Dermatologie und Venerologie IV, S. 185-186, Thieme Verlag Stuttgart 1960

46. DE GRACIANSKY, P., R. MOULY, E. TIMISIT, J. GUILAINE, J. QUERON, M. LARREGNE: Melanose de Dubreuilh de la muqeuse buccale.
Bull. Soc.franç. Derm.Syph. 74, 176-178 (1967)

47. GRISPON, D. e J. ABULAFI: Lentigo maligno de Hutchinson (Melanosis circumscrita precancerosa de Dubreuilh). Curocteres clinicos histopathologicos y diagnóstica.
Arch.argent.Dermat. 6, 351-387 (1956)

48. HALTER, H.: Maligne Hauttumoren.
Haut- und Geschlechtskrankheiten, S. 720-725, BODE, H. und G. KORTING, Gustav-Fischer, Stuttgart 1970

49. HAMPERL, H., C. KAUFMANN und K. OBER: Das Problem der Malignität unter besonderer Berücksichtigung des Carcinoma in situ an der cervix uteri.
Klin.Wschr.32, 825-831 (1954)

50. HELLRIEGEL, W.: Zur Behandlung der malignen Melanome.
Strahltnerapie 86, 548-564 (1958)

51. HELMKE, R.: Über die Strahlenbehandlung der Hautkrebse. Bemerkungen zu der Arbeit von G.BONSE: "Vermeidbare Umwege in der Strahlentherapie der Hautkrebse."
Ärztl.Wschr. 1146-1149 (1951)

52. HERRMANN, E.H.: Dermato-Venerologia. Classificatio Generalis et Classificatio Aethiologica.
S.264, L. Staflen und Zoon, Leiden (1963)

53. HERZBERG, J.J.: Zur Diagnostik und Therapie der Melanocytoblastome.
Arch.klin.exp.Derm. 203, 142-202 (1956)

54. HESS, F.: Der Wert der Infrarotphotographie bei der Beurteilung der malignen Melanome.
Hautarzt 11, 294-297 (1960)

55. HESS, P. und D. HESS: Das Melanomproblem in neuer Sicht.
Strahlentherapie 119, 486-497 (1962)

56. HUTCHINSON, J.: Senile Freckles.
Arch.Surg. 3, 319-322 (1891)

57. JARDAK, H.: Über das Schicksal der Patienten mit melanotischer Präcancerose und Melanom, welche in den letzten 20 Jahren in der Städt. Poliklinik für Hautkrankheiten, Zürich, behandelt wurden.
Dermatologica (Basel) 139, 92-99 (1969)

58. JUNG, H.D. und J. KÖLZSCH: Zur Epidemiologie von Praecancerosen und bösartigen Tumoren der Haut. V. Melanosis praecancerosa und malignes Melanom.
Hautarzt 19, 350-356 (1968)

59. JUNG, H.D. und J. KÖLZSCH: Zur Epidemiologie von Praecancerosen und bösartigen Tumoren der Haut. I. Begriffsbestimmungen und Methoden der Epidemiologie, Induktion und Statistik bösartiger Tumoren und Praecancerosen der Haut.
Hautarzt 19, 65-70 (1968)

60. JUSTITZ, H.: Melanotische Praecancerose.
Inaugural-Dissertation, Zürich 1935

61. KALKOFF, K.W.: Zur Therapie von Melanomalignomen und Naevuszellnaevi.
Strahlentherapie 98, 58-78 (1955)

62. KAPP-SCHWOERER, H.: Ist ein primär-chirurgisches Vorgehen bei malignem Melanom heute noch zu verantworten?
Schweiz.med.Wschr.90, 1494-1497 (1960)

63. KEINING, E. und O. BRAUN-FALCO: Dermatologie und Venerologie.
S.767-768, Lehmanns-Verlag München 1968

64. KIMMIG, J., A. WISKEMANN und J. HERZBERG: Zur Differentialdiagnose des malignen Melanoms mit Hilfe radioaktiven Phosphors.
Arch.klin.exp.Dermat.206, 133-135 (1957)

65. KLAUDER, V. und H. BEERMANN: Melanotic freckle (Hutchinson), mélanose circonscrite précancéreuse (Dubreuilh)
Arch.of Dermat. 71, 2-10 (1955)

66. KOB, G.: Über Lentigo maligna.
Brun's Beitr. 127, 709-715 (1922)

67. KOCH, R.: Zur Klinik und Therapie der Melanome.
Derm.Wschr.140, 1117-1125 (1959)

68. KORTING, G.W.: Therapie der Hautkrankheiten.
S.199-206, Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York, 1970

69. KORTING, G.W.: Über Klinik und Therapie der Melanome.
Dsch.Ärzteblatt 61, 367-380, 455-460 (1964)

70. LANG, J.: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten II,
S.960,962, ARZT, L. und K. ZIELER, Urban und Schwarzenberg-Verlag, Berlin-Wien, 1935

71. LASTHAUS, M.: Beitrag zur Behandlung des Melanoms.
Brun's Beitrag.182, 435-439 (1951)

72. LEDO, E.: Dubreuilh'sche präcanceröse umschriebene Melanose, gefolgt von einem Naevuscarcinom.
Actos dermo-sifiliogr. 23, 678-680 (1931)

73. LEVER, W.F.: Histopathology of the Skin.
S.715-718, Lipponcott-Company, Philadelphia 1967

74. LUTZ, W.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
S.166-168, Karger-Verlag, Basel 1957

75. MANDL, F.: Carcinomoperation und Elektrochirurgie.
Wien.Klin.Wschr.1, 328,331 (1933)

76. MASCARO, J.M., P. DHERMY: La mélanose de Reese n'est elle que la localisation conjonctivale de la mélanose Hutchinson-Dubreuilh?
Bull.Soc.franç. Derm.Syph. 73, 679,682 (1966)

77. MATHURIN, M.L.: Mélanose circonscrite précancéreuse de Dubreuilh.
Bull.Soc.franç. Derm.Syph. 66, 584 (1959)

78. MELZER, N. und J. KISS: Zur frühzeitigen Erkennung von Melanoblastomen.
Dermatologica (Basel) 117, 242-252 (1958)

79. Du MESNIL de ROCHEMONT, R.: Methodische Grundlagen der Strahlenbehandlung.
Strahlentherapie 98, 21-29 (1955)

80. MIESCHER, G.: Praecanceröses Vorstadium des Melanoms.
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten XII, 3,
S. 1007-1135, J. Jadassohn, Julius-Springer, Berlin 1933

81. MIESCHER, G.: Über Diagnose und Therapie der Melanome.
Oncologia (Basel),13, 164-183 (1960)

82. MIESCHER, G.: Über Klinik und Therapie der Melanome.
Arch.f.Dermat.200, 215-251 (1955)

83. MIESCHER, G.: Über melanotische Praecancerose.
Oncologia (Basel) 7, 92-94 (1954)

84. MIESCHER, G., E. FISCHER u. J. PLÜSS: Melanotische Praecancerose und Melanom der Mundschleimhaut.
Dermatologica (Basel) 108, 401-403 (1954).

85. MIESCHER, G. und A. HUNZIKER: Zur Behandlung der Melanome.
Schweiz.med.Wschr.9, 203-207 (1958)

86. MIESCHER, G. u. O. SCHÜRCH: Zur Behandlung der bösartigen Melanome
Dtsch.Z.Chir.241, 633-653 (1933)

87. MIESCHER, G. und H. STORCK: 3 Fälle von erfolgreicher Melanombehandlung durch Röntgentherapie.
Dermatologica (Basel) 102, 375-376 (1951)

88. MISHIMA, Y.: Melanotic Tumors. Ultrastructure of the normal and abnormal skin.
S.388-424, Zelickson, A.S. Lea und Febiger, Philadelphia 1967

89. MISHIMA, Y.: Melanosis circumscripta praecancerosa (Dubreuilh). A non-nevoid premelanom distinct from junction nevus.
J.invest.Derm. 34, 361-375 (1960)

90. NARTA, A.: Leucoplacie sur mélanose précancéreuse de la lèvre.
Ann. de dermatol. et de syphiligo. 11, 645-649 (1926)

91. NÖDL, F.: Zur Histologie des malignen Melanoms.
HNO (Berl.) 16, 171-173 (1968)

92. NORRIS, J.L.: Melanomas.
Northwest.Med. 52, 633,1953

93. PACK, G.T.: Note on experimental use of rabies for melanomatosis
Arch.Derm 62, 694-703 (1950)

94. REESE, A.: Precancerous melanosis and diffuse malignant melanoma of the conjunctiva
Arch. of Ophthalm. 19, 354-365 (1938)

95. REITMANN, P.H.: Radiation therapy of malignant melanoma
Amer.J.Roentgenol.67, 286-293 (1952)

96. RELIOS, A. und G. SAKELLARIOU: Mélanoses circonscrites précancéreuses de Dubreuilh balaniques et préputiales.
Ann.Derm.Syph. 90, 45-46 (1963)

97. RELIAS, A. und G. SAKELLARIOU: Melanose circonscrite precancereuse de Dubreuilh développlé sur un lupus tuberculeux de la face chez un ancienne syphilitiques.
Bull.Soc.Proc.Derm.Syph. 72, 269-270 (1965)

98. RODÉ, J.: Die klinischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des Melanoblastoms.
Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest 1962

99. ROHDE, B.: zitiert bei KORTING, G.W.: Über Klinik und Therapie der Melanome.
Tsch.Ärzteblatt 61, 367-380, 455-460 (1964)

100. ROOK, A., D. WILKINSON and F. EBLING: Textbook of Dermatology.
S.1725-1732, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1968

101. SCHIRREN, C.G.: Strahlentherapie von Präcancerosen der Haut.
Hautarzt 14, 493-498 (1963)

102. SCHNEIDER, H.J.: Katamnestische Untersuchungen über die Melanosis circumscripta praeblastomatosa am Krankengut der Universitäts-Hautklinik Tübingen im Zeitraum der letzten 10 Jahre.
Inaugural-Dissertation, Tübingen 1966

103. SCHÖNFELD, W.: Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
S.318-322, Thieme-Verlag, Stuttgart 1965

104. SCHREUS, H.: Diskussionsbemerkung zu "Klinik und Therapie der Melanome. Kongr.Ber., Dtsch.Dermat.Ges. 1953.
Arch.für Dermat.u.Syph.200, 249 (1955)

105. SCHREUS, H.: Gedanken zur Einteilung und Pathologie der Melanome.
Derm.Wschr.146, 401-406 (1962)

106. SCHREUS, H.: Melanosis extensiva et proliferative Hutchinson Dubreuilh.
Derm.Wschr.151. 1015-1031 (1965)

107. SCHREUS, H.: Pigmentnaevi und ihre Behandlung.
Dtsch.med.Wschr.2217-2219 (1959)

108. SCHUERMANN, H.: Melanosis circumscripta praecancerosa.
Ärztl.Wschr.10, 49-53 (1955)

109. SCHUERMANN, H.: Zur Nosologie der Melanosis circumscripta praeblastomatosa.
Hautarzt 14, 56-59 (1963)

110. SCHUMACHER, W., E. SCHWARZ und H.J.WEISE: Über den Wert der Tumor-Diagnostik mit Radiophosphor für die Erkennung der Melanocytoblastome.
Zschr.Haut-u.Geschl.Krh.24, 217-226 (1958)

111. SHEDKOWITSCH, S.E.: Über die Klassifikation, Nomenklatur und Behandlung der Hautmelanome.
Derm.Wschr. 139, 324-337 (1959)

112. STAEMMLER, M.: Praecancerosen.
Med.Welt 32, 813-816 (1941)

113. STEIGLEDER, G.K.: Die Praecancerosen in moderner Sicht.
Hautarzt 14, 87-94 (1963)

114. STERNBERG, C.: Über die sogenannte Praecancerose.
Wien.Klin.Wschr. 2, 1081-1083 (1934)

115. STRITZLER, C.: Malignant melanoma of axilla: no recurrence in four years following conservative surgery, x-ray therapy and chemotherapy with triethylene phosphoramid.
Arch.of Dermat.76, 800-801 (1957)

116. TAPPEINER, J.: Über Therapie und Verlauf maligner Melanome.
Arch.f.Dermat.200, 251-254 (1955)

117. THIES, W.: Aktuelle Fragen zur Klinik und Pathogenese des malignen Melanoms.
Zschr.Haut-u.Geschl.Krh.44, 221-236, 1969

118. TRAPL, G.: Zur Therapie des Melanoms.
Derm.Wschr.152, 1396-1398 (1966)

119. VENKEI, T. a. J. SOGAR: Early Diagnosis, Pathohistology and Treatment of malignent Tumors of the Skin.
Akadémia Kiadó, Budapest 1965

120. VOGLER, W.R., G. PERDNE and S.A. WILKINS: A clinical evolution of malignant melanoma.
Surg.etc. 106, 586-594 (1958)

121. WACHSMANN, F., A. PROPPE, H. SCHREUS, J. GAY-PRIETO, G. MIESCHER und J. TAPPEINER: Sitzungsbericht der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 22. Tagung in Frankfurt a.M. (16.-20.9.1953).
Zbl.Haut-u.Geschl.Krh. 88, 1-10 (1954)

122. WALTHER, D.: Über die Melanosis circumscripta praecancerosa (Dubreuilh)
Zschr.Haut-u.Geschl.Krh. 20, 286-290 (1956)

123. WEESE, K.: Grundsätzliches zur Frage der chirurgischen Behandlung des Melanomalignoms.
Dtsch.Gesundh.-Wes. 23, 492-500 (1968)

124. WERNSDÖRFER, R.: Gegenwärtiger Stand des Melanomproblems und die Strahlenbehandlung der Melanomalignome.
Zschr.Haut-u.Geschl.Krh.23, 174-183 (1957)

125. WIGBY, E. PALMER und MEYERCOHEN: Radiation therapy of carcinoma of the skin.
Radiology 35, 70-78 (1940)

126. WISKEMANN, A., B. ROHDE u. J.J.HERZBERG: Über das Wachstum röntgenbestrahlter Melanomalignome in der Gewebekultur und im Transplantationsversuch.
Strahlentherapie 123, 534-544 (1964), 125, 5-9(1964)

127. WORINGER, F.: Mélanose précancéreuse, avec tumeurs mélanignes à répétitions depuis plus de cinq ans.
Bull.Soc.franç. Derm.Syph. 66, 228-229 (1959)

Mein Dank gilt Herrn Prof.Dr.O.Braun-Falco
für die Überlassung dieses interessanten
Themas und für sein stetiges Interesse an
dem Fortgang der Arbeit.

Lebenslauf

Am 15.7.1942 wurde ich als ältestes der drei Kinder des Kaufmanns Kurt Bietau und dessen Ehefrau Christa Griseldis Bietau, geb. Rauscher, in Elbing geboren.

Nach dem Krieg wohnte ich mit meinen Eltern in Koblenz, wo ich von 1948 - 1952 die Volksschule und anschließend das Städtische Gymnasium besuchte. 1956 wechselte ich zum Staatlichen Goethe-Gymnasium in Bad Ems, wo ich 1961 das Zeugnis der Reife ablegte.

Im gleichen Jahr trat ich freiwillig in die Bundeswehr ein, die ich nach dreijähriger Dienstzeit mit dem Dienstgrad Leutnant der Reserve verließ.

1965 immatrikulierte ich mich an der Maximilians-Universität München in der Fachrichtung Betriebswirtschaft.

Im Sommer-Semester 1967 wechselte ich die Studienrichtung und begann mit dem Studium der Zahnmedizin.

Im Sommer 1972 bestand ich das Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München.